

審議結果報告書

令和 4 年 3 月 2 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ジセレカ錠100mg、同錠200mg
[一 般 名] フィルゴチニブマレイン酸塩
[申 請 者 名] ギリアド・サイエンシズ株式会社
[申請年月日] 令和 3 年 4 月 23 日

[審 議 結 果]

令和 4 年 2 月 25 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は残余期間（令和 10 年 9 月 24 日まで）とされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

令和4年2月16日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] ジセレカ錠 100 mg、同錠 200 mg
[一般名] フィルゴチニブマレイン酸塩
[申請者] ギリアド・サイエンシズ株式会社
[申請年月日] 令和3年4月23日
[剤形・含量] 1錠中にフィルゴチニブマレイン酸塩 127.24 mg (フィルゴチニブとして 100 mg) 及び 254.48 mg (フィルゴチニブとして 200 mg) を含有するフィルムコーティング錠
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品 (6) 新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の中等症から重症の潰瘍性大腸炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（下線部追加）

[用法及び用量]

<関節リウマチ>

通常、成人にはフィルゴチニブとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 100 mg を 1 日 1 回投与できる。

<潰瘍性大腸炎>

通常、成人にはフィルゴチニブとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて 100 mg を 1 日 1 回投与できる。

（下線部追加）

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告(1)

令和3年12月23日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ジセレカ錠 100 mg、同錠 200 mg
[一般名] フィルゴチニブマレイン酸塩
[申請者] ギリアド・サイエンシズ株式会社
[申請年月日] 令和3年4月23日
[剤形・含量] 1錠中にフィルゴチニブマレイン酸塩 127.24 mg (フィルゴチニブとして 100 mg) 及び 254.48 mg (フィルゴチニブとして 200 mg) を含有するフィルムコーティング錠
[申請時の効能・効果] 既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む) 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)

(下線部追加)

- [申請時の用法・用量] <関節リウマチ>
通常、成人にはフィルゴチニブとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 100 mg を 1 日 1 回投与できる。
<潰瘍性大腸炎>
通常、成人にはフィルゴチニブとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 41
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価 41

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

潰瘍性大腸炎（UC）は、主として粘膜を侵し、びらんや潰瘍を形成する原因不明の大腸の非特異性炎症であり、本邦において指定難病（平成 26 年 10 月 21 日付け 厚生労働省告示第 393 号 告示番号 97）に指定されている。臨床症状として、血便、下痢等を呈する活動期と、それらの症状及び病変が消失又は軽快している寛解期を長期にわたり繰り返す。

UC の薬物治療は、主として重症度と罹患範囲に応じて薬剤が選択されている。活動期には、軽症から中等症にはメサラジン製剤が広く用いられ、効果がみられない場合や重症にはステロイド等が、ステロイド抵抗例ではタクロリムスや生物学的製剤、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤等が使用される。また、寛解期には主にメサラジン製剤が用いられるが、ステロイド依存例ではアザチオプリン等の免疫調節薬が、生物学的製剤等で活動性が改善した場合には引き続き同一の薬剤等が用いられる（『潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 令和 2 年度改訂版（令和 3 年 3 月 31 日）』厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）令和 2 年度分担研究報告書）。

フィルゴチニブマレイン酸塩（本薬）は、JAK 阻害剤であり、自然免疫及び獲得免疫に関与するサイトカイン、成長因子及びケモカイン受容体の下流にあるシグナル伝達のメディエーターである JAK を阻害することで、シグナル伝達を調節する。本邦において、本薬は 2020 年 9 月に「関節リウマチ」に係る効能・効果で承認されている。

今般、申請者は、中等症から重症の UC 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験を実施し、有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、本薬は、2021 年 12 月現在、関節リウマチ（RA）に係る効能・効果で EU、英国、リヒテンシュタイン、アイスランド及びノルウェーで承認されており、UC に係る効能・効果で EU、アイスランド及びノルウェーで承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、効力を裏付ける試験として、大腸炎モデルにおける本薬の作用が検討された。なお、本薬の JAK 阻害作用については、初回承認時に審査済みである（「ジセラ錠 100 mg、同錠 200 mg」審査報告書〈令和 2 年 8 月 26 日〉）。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vivo* 試験

3.1.1.1 DSS 誘発急性大腸炎モデルマウスを用いた本薬の急性大腸炎抑制作用（CTD 4.2.1.1.2）

DSS 誘発急性大腸炎モデルマウス¹⁾（各群 15 例）に本薬 0（PBS）、3、10 及び 30 mg/kg²⁾ を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した。その結果、本薬は溶媒群と比較して、疾患活動性指数（DAI）³⁾、結腸の

¹⁾ 雌性マウスに 4%（w/v）DSS を 7 日間飲水投与し、その後通常水を 7 日間摂取させ、大腸炎を誘発させたモデル。本薬は DSS 投与開始 5 日後から投与した。

²⁾ 本薬群は溶媒として 0.5%（w/w）ヒドロキシプロピルメチルセルロース/0.2%（v/v）Tween-80 溶液が用いられた。

³⁾ 体重、便の硬さ及び潜血陽性（腸出血）を指標とした。

病理組織学的指標⁴⁾、結腸の重量対長さ比を用量依存的に改善し、また血清中の炎症性タンパク質⁵⁾の発現量及び全血中 CD4+ T 細胞における STAT1 のリン酸化を用量依存的に抑制した。

3.1.1.2 DSS 誘発慢性大腸炎モデルマウスを用いた本薬の慢性大腸炎抑制作用 (CTD 4.2.1.1.1)

DSS 誘発慢性大腸炎モデルマウス⁶⁾ (各群 10 例) に本薬 0 (滅菌蒸留水)、10 及び 30 mg/kg⁷⁾ を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した。その結果、本薬は溶媒群と比較して、DAI³⁾、結腸病変の病理組織学的指標⁸⁾ を用量依存的に改善し、また好中球及びマクロファージの結腸への浸潤、血清中の炎症性タンパク質⁹⁾ 及び化学誘引物質¹⁰⁾ の発現量並びに結腸の STAT3 のリン酸化を用量依存的に抑制した。

3.1.1.3 T 細胞養子移入大腸炎モデルマウスを用いた本薬及び本薬代謝物の大腸炎抑制作用 (CTD 4.2.1.1.3)

T 細胞養子移入大腸炎モデルマウス¹¹⁾ (各群 30 例) に本薬及び本薬の主要代謝物である GS-829845 をそれぞれ 0 (溶媒¹²⁾)、50 及び 75 mg/kg の用量で 1 日 1 回 27~31 日間反復経口投与した。その結果、本薬及び GS-829845 の併用群は溶媒群と比較して、DAI³⁾、結腸の病理組織学的指標⁴⁾、結腸の重量対長さ比を用量依存的に改善し、結腸の pSTAT1+、pSTAT3+ 及び CD4+ 細胞の割合、結腸の腸管炎症性遺伝子¹³⁾ 及びサイトカイン¹⁴⁾ の発現量、結腸の STAT1、TPL2、IRAK4 及び ERK のリン酸化を用量依存的に抑制した。また、本薬及び GS-829845 の併用群では、溶媒群と比較して血液中の $\alpha 4\beta 7$ + 単球及び総マクロファージの増加、結腸の総単球の増加並びに脾臓の CD4+ T 細胞及び $\alpha 4\beta 7$ + 単球の増加、総単球の減少が認められ、免疫細胞サブセット¹⁵⁾ に恒常性の回復が認められた。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明している。

本薬は、自然免疫及び獲得免疫に関与するサイトカイン、成長因子及びケモカイン受容体の下流にあるシグナル伝達のメディエーターである JAK の阻害作用を有する。UC 等の慢性炎症性疾患において、サイトカイン受容体の異常な活性化が報告されている (Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2020; 17: 323-37)。本薬により JAK-STAT 経路を阻害することで、腸管炎症、細胞活性化、UC に関連する免疫細胞の増殖及び免疫恒常性の破綻を抑制し、UC に対して効果を発揮すると考える。

⁴⁾ 腺消失、びらん、粘膜肥厚、過形成、多形核白血球の割合、好中球スコアリング及び浮腫を指標とした。

⁵⁾ CRP、IP-10、MIP-1 β 、SAP、TIMP-1 及び VEGF-A を指標とした。

⁶⁾ 雌性マウスに 4% (w/v) DSS を 4 日間飲水投与と通常水 3 日間摂取を繰り返し、大腸炎を誘発させたモデル。本薬は DSS 投与開始 1 日目から投与した。

⁷⁾ 本薬群は溶媒として 0.5% (w/v) メチルセルロース溶液が用いられた。

⁸⁾ 炎症の重症度、炎症部位の厚さ、上皮の損傷及び病変の範囲を指標とした。

⁹⁾ CRP 及び MPO を指標とした。

¹⁰⁾ CD40L、KC/GRO α 、MIP-1 β 及び MIP-2 を指標とした。

¹¹⁾ 雌性重症複合免疫不全症 (SCID) マウスに雌性マウスの脾臓から単離した CD4+CD45RB^{hi} 細胞 (4×10^5 個) を腹腔内投与し、大腸炎を誘発したモデル。本薬は CD4+CD45RB^{hi} 細胞投与 22 日後から投与した。

¹²⁾ 0.5% (w/w) ヒドロキシプロピルメチルセルロース/0.2% (w/w) Tween-80 溶液が用いられた。

¹³⁾ ITGA4、SOCS3、OSM、TPL2、MAdCAM-1、ITGB7、IL-12、IL-1 α 及び IL-6 を指標とした。

¹⁴⁾ TNF α 、IL-4 及び IL-10 を指標とした。

¹⁵⁾ 12 種類の免疫細胞サブセット (CD11b+, $\alpha 4\beta 7$ +CD11b+, $\alpha E\beta 7$ +CD11b+, F4/80+, $\alpha 4\beta 7$ +F4/80+, $\alpha E\beta 7$ +F4/80+, CD45+CD4+, $\alpha 4\beta 7$ +CD45+CD4+, $\alpha E\beta 7$ +CD45+CD4+, $\alpha 4\beta 7$ +CCR9+CD45+CD4+, FoxP3+CD25+CD45+CD4+ 及び $\alpha 4\beta 7$ +FoxP3+CD25+CD45+CD4+) を指標とした。

効力を裏付ける試験において、本薬は大腸炎モデルマウスの腸管炎症を抑制したことから、UC に対して効果を発揮することが期待される。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ（「ジセレカ錠 100 mg、同錠 200 mg」審査報告書〈令和 2 年 8 月 26 日〉）、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ（「ジセレカ錠 100 mg、同錠 200 mg」審査報告書〈令和 2 年 8 月 26 日〉）、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し評価資料として提出された臨床試験においては、申請製剤が用いられた。

臨床試験における本薬未変化体及び主要代謝物（GS-829845）の血漿中濃度は、液体クロマトグラフィータンデム型質量分析（LC/MS/MS）法を用いて測定され、定量下限値はそれぞれ 1 ng/mL 及び 2 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.1.1：試験番号 GS-US-418-3898 <2016 年 11 月～2020 年 3 月>）

中等症から重症の活動期 UC 患者を対象に、本薬を経口投与したときの本薬未変化体及び GS-829845 の薬物動態が検討された。

本薬の用法・用量は、導入期（コホート A：生物学的製剤未治療の患者、コホート B：生物学的製剤既治療の患者）では、プラセボ、本薬 100 mg 又は 200 mg を 1 日 1 回 11 週間反復経口投与することとされた。維持期では、導入期の投与を完了し、EBS 寛解又は MCS 改善のいずれかを達成した患者を再度ランダム化した上で、プラセボ、本薬 100 mg 又は 200 mg を 1 日 1 回 47 週間反復経口投与することとされた（試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1 参照）。

薬物動態について、導入期において薬物動態評価が可能な血液検体が得られた患者 41 例（コホート A：15 例〈本薬 100 mg 群 11 例及び本薬 200 mg 群 4 例〉、コホート B：26 例〈本薬 100 mg 群 17 例及び本薬 200 mg 群 9 例〉）における本薬及び GS-829845 の血漿中薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった（導入期及び維持期において少数回採血された患者のデータに基づく評価は 6.2.2 参照）。100 mg 群及び 200 mg 群いずれにおいてもコホート A に対しコホート B で本薬未変化体及び GS-829845 の C_{max} 及び AUC_{last} がやや高い傾向であったものの、申請者は、検討された被験者数が限られており、個体間変動が大きいことに起因すると説明している。

表1 中等症及び重症の活動性 UC 患者に本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体及び GS-829845 の薬物動態パラメータ^{a)}

コホート	本薬投与群	測定対象	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)
A	100 mg 群	本薬未変化体	10	725±313	1.1±0.8	1,882±798
		GS-829845	11	1,812±701	3.2±1.2	30,643±12,935
	200 mg 群	本薬未変化体	4	1,746±1,244	1.4±0.7	5,537±1,901
		GS-829845	4	3,228±1,205	3.4±0.9	60,983±6,962
B	100 mg 群	本薬未変化体	17	978±404	1.1±0.9	2,420±837
		GS-829845	17	2,003±599	3.2±1.4	34,386±15,160
	200 mg 群	本薬未変化体	9	2,283±1,012	1.1±0.5	6,743±1,744
		GS-829845	9	4,373±1,122	3.7±1.3	79,286±27,968

平均値±標準偏差

a) 投与 2～8 週目に測定

6.2.2 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5.1)

中等症から重症の活動期 UC 患者を対象とした第 II/III 相試験で得られた本薬及び GS-829845 の薬物動態データ (本薬未変化体: 1,001 例、2,361 測定時点/GS-829845: 1,010 例、2,461 測定時点) を用いて母集団薬物動態解析が実施された。検討には、健康被験者及び RA 患者のデータから得られた母集団薬物動態モデル¹⁶⁾ を基に、パラメータの再推定と RA 疾患関連の共変量を調整したモデルが用いられた (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.4)。未変化体について、1 次吸収過程を含む 2-コンパートメントモデルが基本とされ、CL/F に対して体重及び性 (女性)、Q/F に対して体重、V_d/F に対して体重及び人種、並びに V_p/F に対して体重が共変量として選択され、最終モデルとされた。GS-829845 について、1 次吸収過程を含む 2-コンパートメントモデルが基本とされ、CL/F に対してベースラインのクレアチニンクリアランス、被験者の状態 (RA 被験者/健康被験者) 及び性 (女性)、V_d/F に対して RA の罹患期間、体重及び人種 (アジア系) が共変量として選択され、最終モデルとされた。

UC 患者のデータを用いた更新後の母集団薬物動態解析モデルにより推定された日本人及び外国人 UC 患者における本薬及び GS-829845 の血漿中薬物動態パラメータは表 2 のとおりであり、日本人と外国人とで明らかな差異は認められなかった。

表2 日本人及び外国人 UC 患者に本薬を経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ (推定値)

本薬投与量	測定対象	人種	例数	C _{max} (ng/mL)	C _{tau} (ng/mL)	AUC _{tau} (ng・h/mL)
200 mg	本薬未変化体	日本人	88	1,598 (43.5)	8.2 (42.3)	5,481 (20.7)
		外国人	913	1,337 (42.8)	9.3 (275)	4,880 (35.1)
	GS-829845	日本人	89	3,920 (19.1)	2,200 (31.9)	75,300 (23.1)
		外国人	921	3,930 (18.0)	2,240 (28.7)	75,800 (21.1)

平均値 (変動係数%)

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 腎機能障害患者における本薬の薬物動態について

本薬は、腎機能障害患者では GS-829845 の曝露量が増加することから、現行の添付文書において、中等度 (eGFR 30 以上 60 mL/min/1.73m² 未満) 及び重度 (eGFR 15 以上 30 mL/min/1.73m² 未満) の腎機能を有する患者に対して本薬を投与する場合は、用量を半量とすること、末期腎不全 (eGFR 15 mL/min/1.73m² 未満) を有する患者に対しては本薬を投与しないこととされている (「ジセレカ錠

¹⁶⁾ 国内外の 14 試験 (第 I 相試験: GS-US-417-3900 試験、GS-US-417-3916 試験、GS-US-417-3911 試験、GLPG0634-CL-101 試験、GLPG0634-CL-104 試験、GLPG0634-CL-106 試験及び GLPG0634-CL-110 試験、RA 患者を対象とした第 II 相試験: GLPG0634-CL-201 試験、GLPG0634-CL-202 試験、GLPG0634-CL-203 試験、GLPG0634-CL-204 試験、第 III 相試験: FINCH1 試験、FINCH2 試験及び FINCH3 試験) の本薬及び GS-829845 の薬物動態データ (本薬: 3,125 例、13,376 測定時点/GS-829845: 3,336 例、16,731 測定時点) に基づき実施された。

100 mg、同錠 200 mg」審査報告書（令和 2 年 8 月 26 日）。機構は、腎機能障害を有する UC 患者における本薬の薬物動態について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

母集団薬物動態解析モデルにより推定された、腎機能障害を有する UC 患者における本薬及び GS-829845 の血漿中薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。

表 3 UC 患者に本薬を経口投与したときの腎機能障害の重症度別の血漿中薬物動態パラメータ（推定値）

本薬投与量	測定対象	腎機能障害の重症度 ^{a)}	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{tau} (ng·h/mL)	幾何平均値比 [90%信頼区間] (腎機能障害/腎機能正常)	
						C _{max}	AUC _{tau}
200 mg	本薬未変化体	正常	617	1,390 (42.4)	5,120 (36.6)		
		軽度	358	1,310 (44.1)	4,660 (27.5)	0.94 [0.89, 0.99]	0.92 [0.89, 0.95]
		中等度	26	1,260 (48.5)	4,310 (19.0)	0.88 [0.76, 1.03]	0.86 [0.79, 0.94]
	GS-829845	正常	623	3,890 (18.5)	74,300 (21.6)		
		軽度	361	3,950 (16.6)	76,900 (19.1)	1.02 [1.00, 1.04]	1.04 [1.02, 1.06]
		中等度	26	4,690 (19.3)	95,400 (22.8)	1.21 [1.14, 1.28]	1.28 [1.20, 1.37]

平均値（変動係数%）

a) ベースラインの eGFR 値 (mL/min/1.73m²) により定義され、正常 (90 以上)、軽度 (60 以上 90 未満)、中等度 (30 以上 60 未満) とされた。

また、中等症から重症の活動期 UC 患者を対象とした第 II/III 相試験及び長期継続投与試験では、腎機能障害の有無で本薬の用量調節は実施されなかった。なお、重度の腎機能障害及び末期腎不全を有する UC 患者は組み入れられなかった。第 II/III 相試験及び長期継続投与試験成績を併合した安全性の概要及び SOC 別の有害事象発現状況は表 4 及び表 5 のとおりであった。

表 4 UC 患者に本薬を経口投与したときの腎機能障害の重症度別の安全性の概要

	腎機能正常 (eGFR ≥ 90 mL/min/1.73m ²)			軽度腎機能障害 (60 ≤ eGFR < 90 mL/min/1.73m ²)			中等度腎機能障害 (30 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73m ²)		
	プラセボ群 (281 例)	100 mg 群 (340 例)	200 mg 群 (592 例)	プラセボ群 (177 例)	100 mg 群 (224 例)	200 mg 群 (359 例)	プラセボ群 (11 例)	100 mg 群 (19 例)	200 mg 群 (20 例)
総曝露期間 (人・年)	205.0	220.2	740.5	113.7	137.1	469.7	6.1	13.3	23.6
全有害事象	63.7 (179) 277.1	63.2 (215) 301.1	76.4 (452) 260.8	67.8 (120) 371.2	62.5 (140) 347.1	78.8 (283) 281.2	45.5 (5) 230.6	73.7 (14) 322.7	60.0 (12) 118.4
全副作用	12.8 (36) 38.1	13.8 (47) 40.9	23.8 (141) 42.9	15.8 (28) 56.3	19.2 (43) 53.2	31.5 (113) 47.3	0	31.6 (6) 82.6	15.0 (3) 29.6
死亡	0	0	0.5 (3) 0.4	0	0	0	0	0	0
死亡に至った 有害事象	0	0	0.5 (3) 0.5	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	5.7 (16) 9.8	9.4 (32) 21.8	11.7 (69) 11.3	7.9 (14) 15.8	5.8 (13) 13.9	11.4 (41) 12.8	9.1 (1) 32.9	5.3 (1) 7.5	10.0 (2) 12.7
重篤な副作用	0.7 (2) 1.0	0.9 (3) 3.2	1.7 (10) 1.9	1.1 (2) 2.6	0.9 (2) 3.6	2.8 (10) 2.3	0	5.3 (1) 7.5	5.0 (1) 8.5
Grade 3 以上の 有害事象	11.4 (32) 20.0	13.5 (46) 30.0	14.0 (83) 17.0	16.9 (30) 33.4	11.6 (26) 27.7	16.4 (59) 20.7	9.1 (1) 32.9	10.5 (2) 22.5	10.0 (2) 12.7
Grade 3 以上の 副作用	1.4 (4) 2.0	1.8 (6) 4.1	2.4 (14) 3.0	2.8 (5) 7.0	3.6 (8) 7.3	5.3 (19) 4.7	0	5.3 (1) 7.5	5.0 (1) 8.5
投与中止に至った 有害事象	8.5 (24) 14.1	11.8 (40) 19.5	16.6 (98) 14.2	6.8 (12) 11.4	8.0 (18) 15.3	14.8 (53) 13.2	9.1 (1) 16.5	26.3 (5) 37.5	20.0 (4) 16.9

上段：発現割合%（発現例数）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

表5 UC患者に本薬を経口投与したときの腎機能障害の重症度別の有害事象の発現状況 (SOC別)

	腎機能正常 (eGFR \geq 90 mL/min/1.73m 2)			軽度腎機能障害 (60 \leq eGFR<90 mL/min/1.73m 2)			中等度腎機能障害 (30 \leq eGFR<60 mL/min/1.73m 2)		
	プラセボ群 (281例)	100 mg 群 (340例)	200 mg 群 (592例)	プラセボ群 (177例)	100 mg 群 (224例)	200 mg 群 (359例)	プラセボ群 (11例)	100 mg 群 (19例)	200 mg 群 (20例)
総曝露期間 (人・年)	205.0	220.2	740.5	113.7	137.1	469.7	6.1	13.3	23.6
血液および リンパ系障害	7.5 (21) 16.6	10.6 (36) 19.1	10.6 (63) 12.3	10.2 (18) 29.0	8.5 (19) 18.2	12.8 (46) 14.3	0	5.3 (1) 7.5	0
心臓障害	1.1 (3) 1.5	1.2 (4) 1.8	3.0 (18) 2.8	2.8 (5) 5.3	1.3 (3) 2.9	1.1 (4) 1.5	0	0	5.0 (1) 4.2
胃腸障害	31.3 (88) 73.7	27.4 (93) 72.2	40.0 (237) 56.4	33.3 (59) 83.6	29.5 (66) 77.3	36.8 (132) 52.2	18.2 (2) 32.9	36.8 (7) 90.1	15.0 (3) 12.7
肝胆道系障害	0.7 (2) 2.0	1.2 (4) 2.3	1.0 (6) 0.9	1.1 (2) 1.8	0.9 (2) 1.5	2.8 (10) 2.6	0	0	0
感染症および 寄生虫症	24.6 (69) 57.6	22.4 (76) 56.3	44.1 (261) 69.8	25.4 (45) 68.6	23.7 (53) 57.6	43.7 (157) 70.7	18.2 (2) 32.9	36.8 (7) 105.1	25.0 (5) 33.8
臨床検査	8.2 (23) 14.6	8.5 (29) 17.3	11.1 (66) 13.4	10.2 (18) 22.9	8.9 (20) 24.1	10.0 (36) 10.6	0	5.3 (1) 7.5	15.0 (3) 21.1
腎および 尿路障害	1.4 (4) 2.0	2.9 (10) 5.4	3.5 (21) 3.4	2.3 (4) 3.5	1.8 (4) 2.9	5.0 (18) 4.7	18.2 (2) 32.9	5.3 (1) 7.5	0
血管障害	2.1 (6) 3.9	0.9 (3) 1.4	4.1 (24) 3.4	5.1 (9) 8.8	4.9 (11) 10.2	8.6 (31) 7.2	9.1 (1) 16.5	5.3 (1) 7.5	0

上段：発現割合%（発現例数）、下段：総曝露期間で調整した100人・年当たりの発現件数

軽度の腎機能障害を有する UC 患者における薬物動態について、腎機能が正常な患者と本薬未変化体及び GS-829845 の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{tau}) は同程度であった。また、UC 患者を対象とした臨床試験における安全性について、腎機能が正常な患者と比較して、有害事象の発現割合が高くなる傾向や、特定の事象が認められる傾向もなかった。したがって、軽度の腎機能障害を有する UC 患者に対する本薬の用量調節は不要と考える。

中等度の腎機能障害を有する UC 患者における薬物動態について、腎機能が正常な患者と本薬未変化体の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{tau}) は同程度であったものの、GS-829845 の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{tau}) はそれぞれ 21% 及び 28% 高かった。UC 患者を対象とした臨床試験における安全性について、腎機能が正常な患者と比較して、有害事象の発現割合が高くなる傾向や、特定の事象が認められる傾向はなかった。GS-829845 の曝露量の増加が認められたものの、臨床的に問題となる傾向は認められなかったことから、中等度の腎機能障害を有する UC 患者に対しても本薬の用量調節は不要と考える。

重度の腎機能障害及び末期腎不全を有する UC 患者については、UC 患者を対象とした臨床試験に組み入れられておらず、本薬の薬物動態及び安全性に関するデータは得られていない。したがって、現行の添付文書における注意喚起に準じて、重度の腎機能障害を有する UC 患者に対する本薬の用量は、既存効能である RA と同様に半量とすること、末期腎不全を有する患者に対しては禁忌とすることが適当と考える。

機構は、申請者の説明を踏まえ、以下のように考える。

UC 患者に本薬 200 mg を投与した時の本薬未変化体及び GS-829845 の曝露量 (C_{max} 、 C_{tau} 及び AUC_{tau}) の推定値 (6.2.2 参照) は、RA 患者に本薬 200 mg を投与した時の本薬未変化体及び GS-829845 の曝露量 (C_{max} 、 C_{tau} 及び AUC_{tau}) の推定値 (「ジセレカ錠 100 mg、同錠 200 mg」審査報告書〈令和 2 年 8 月 26 日〉) と同程度であり、本薬の薬物動態に大きな差異はない。腎機能障害を有する UC 患者に本薬 200 mg を投与した時の本薬未変化体及び GS-829845 の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{tau}) の推定値 (表 3) は、腎機能障害を有する RA 患者に本薬 200 mg を投与した時の本薬未変化体及び GS-829845 の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{tau}) の推定値 (「ジセレカ錠 100 mg、同錠 200 mg」審査報告書〈令和 2 年 8 月 26 日〉) と同程度で

あり、腎機能が正常な患者と比較して中等度の腎機能障害患者ではGS-829845の曝露量(C_{max}及びAUC_{tau})がやや高くなる傾向も同様であった。したがって、腎機能障害を有する場合においても、UC患者及びRA患者で本薬の薬物動態は類似している。また、腎機能障害を有する外国人成人を対象とした本薬の臨床薬理試験(GLPG0634-CL-106試験)において、腎機能が正常な被験者に対する中等度の腎機能障害を有する被験者のGS-829845の薬物動態パラメータ(C_{max}及びAUC_{0-24h})の最小二乗平均値が2倍超上昇する可能性が示唆されている(「ジセレカ錠100mg、同錠200mg」審査報告書<令和2年8月26日>)。RA患者においては、これらの結果を踏まえ、中等度の腎機能障害を有する場合の本薬の用量は半量とするよう注意喚起すること及びRAに係る全症例を対象とした製造販売後調査において、腎機能障害を有する患者に対する安全性等について情報収集することが適切と判断されている(「ジセレカ錠100mg、同錠200mg」審査報告書<令和2年8月26日>)。

以上の点を勘案すると、UC患者に対しても中等度の腎機能障害を有する場合の本薬の用量については、現行の添付文書における注意喚起と同様に半量とすることが適切であり、製造販売後調査において腎機能障害を有する患者における安全性等について情報収集することが適切である。また、重度の腎機能障害及び末期腎不全を有するUC患者に対する注意喚起を既存効能のRAと同様とする旨の申請者の説明に特に問題はない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、日本人UC患者を含む国際共同第II/III相試験及び国際共同第III相試験の2試験が提出された(表6)。

表6 臨床試験

実施地域	相	試験名	対象患者	群、例数	用法・用量の概略 投与期間	導入期及び維持期の有効性の 主要評価項目
国際共同	II/III	GS-US-418-3898	中等症から重症のUC患者	<導入期> (二重盲検) コホートA (生物学的製剤未治療の被験者) プラセボ群: 137例 (日本人6例) 100mg群: 277例 (日本人16例) 200mg群: 245例 (日本人15例)	プラセボ、本薬100mg又は200mgのいずれかを1日1回11週間経口投与	10週時点でEBS寛解を達成した被験者の割合
				コホートB (生物学的製剤既治療の被験者) プラセボ群: 142例 (日本人14例) 100mg群: 285例 (日本人29例) 200mg群: 262例 (日本人29例)		
				<維持期> (二重盲検) ^{a)} プラセボ群: 283例 (日本人20例) 100mg群: 179例 (日本人14例) 200mg群: 202例 (日本人20例)	プラセボ、本薬100mg又は200mgのいずれかを1日1回47週間経口投与	58週(維持期48週目)時点でEBS寛解を達成した被験者の割合
国際共同	III	GS-US-418-3899	GS-US-418-3898試験に組み入れられた中等症から重症のUC患者	(二重盲検及び非盲検) プラセボ群: 133例 (日本人6例) 100mg群: 157例 (日本人7例) 200mg群 ^{b)} : 871例 (日本人86例)	プラセボ、本薬100mg又は200mgのいずれかを1日1回経口投与 ^{c)}	—

- a) 導入期10週目にEBS寛解(表10)又はMCS改善(表10)のいずれかが認められた被験者が対象とされた。導入期にプラセボを投与された被験者は維持期もプラセボ群に割り付けられ、導入期に本薬100mgを投与された被験者はプラセボ群又は本薬100mg群、導入期に本薬200mgを投与された被験者はプラセボ群又は本薬200mg群に、いずれも1:2で割り付けられた。
- b) GS-US-418-3898試験を完了した本薬200mg群被験者(盲検下投与)の他、GS-US-418-3898試験を疾患増悪、又は10週での改善基準若しくは寛解基準を達成しなかったことにより試験を終了した被験者(非盲検下投与)を含む。
- c) 投与期間は最長336週間又は本薬の市販が開始されるまでのいずれか早い方とされた。

7.1 第II/III相試験(CTD 5.3.5.1.1:試験番号GS-US-418-3898 <2016年11月~2020年3月>)

中等症から重症の UC 患者（表 7 及び表 8）（目標症例数：導入期におけるランダム化例数として 1,300 例¹⁷⁾（各コホート 650 例））を対象に、本薬の導入療法及び維持療法における有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本を含む 40 カ国 341 施設（国内 46 施設）で実施された。

表 7 主な選択基準

<p>以下のすべてを満たす患者（Mayo スコアは表 9 参照）</p> <p><導入期コホート A 及び B 共通></p> <ul style="list-style-type: none"> ○スクリーニング時の Mayo スコアに基づく以下の項目をすべて満たす <ul style="list-style-type: none"> ・内視鏡スコア（中央判定）2 以上 ・直腸出血スコア 1 以上 ・排便回数スコア 1 以上 ・医師による全般評価（PGA）スコア 2 以上 ・Mayo スコア（合計スコア）が 6 以上 12 以下 ○18 歳以上 75 歳以下 <p><導入期コホート A（生物学的製剤未治療）のみ></p> <ul style="list-style-type: none"> ○過去に、以下の薬剤のうち少なくとも 1 剤で効果不十分若しくは無効又は不耐容であった患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ステロイド：プレドニゾン換算で 30 mg/日の 2 週間経口投与若しくは 1 週間静脈内投与による寛解導入レジメンを少なくとも 1 回受けたにもかかわらず疾患活動性を認めた、又はプレドニゾン換算で 10 mg/日未満へのステロイド漸減に 2 回失敗した、又はステロイド不耐容歴がある ・免疫調節剤：経口アザチオプリン（2 mg/kg/日以上）、6-MP（1 mg/kg/日以上）若しくは MTX（寛解導入では 25 mg/週を皮下又は筋肉内投与、寛解維持では 15 mg/週以上を筋肉内投与）による少なくとも 12 週間の治療歴を有するにもかかわらず疾患活動性を認めた、又は少なくとも 1 剤の免疫調節剤に対する不耐容歴がある ○TNFα 阻害剤又はベドリズマブによる前治療歴がなく、現在も使用していない患者 <p><導入期コホート B（生物学的製剤既治療）のみ></p> <ul style="list-style-type: none"> ○過去に、以下の薬剤のうち少なくとも 1 剤で効果不十分若しくは無効又は不耐容であった患者 <ul style="list-style-type: none"> ・TNFα 阻害剤：以下の TNFα 阻害剤による寛解導入レジメンを少なくとも 1 回受けたにもかかわらず疾患活動性を認めた、若しくはこれら TNFα 阻害剤のいずれかによる寛解維持療法中の症状の再発を認めた、又は TNFα 阻害剤に対する不耐容歴を有する <ul style="list-style-type: none"> ◇ インフリキシマブ（最低限の寛解導入レジメンとして 0、2 及び 6 週に 5 mg/kg 投与） ◇ アダリムマブ（8 週間の寛解導入レジメンとして 1 日目に 160 mg、2 回目の投与として 2 週間後に 80 mg、さらに 2 週間後に 40 mg、その後 8 週まで 2 週に 1 回 40 mg 投与） ◇ ゴリムマブ（寛解導入期間として少なくとも 6 週間が設定され、ゴリムマブを 0 週に 200 mg、2 週に 100 mg、その後 4 週に 1 回 100 mg の皮下投与） ・ベドリズマブ：ベドリズマブによる 14 週間の寛解導入レジメン（0、2 及び 6 週に 300 mg を静脈内投与）を少なくとも 1 回受けたにもかかわらず疾患活動性を認めた、又はベドリズマブに対する不耐容歴を有する ○スクリーニング前 8 週間以内に TNFα 阻害剤若しくはベドリズマブによる前治療歴がない、又はその他の生物学的製剤については、スクリーニング前 8 週間以内若しくはその半減期の 5 倍以内の期間（いずれか長い方）に前治療歴がない患者 <p><維持期></p> <ul style="list-style-type: none"> ○導入期 10 週目に EBS 寛解又は MCS 改善（表 10）のいずれかが認められた患者
--

表 8 主な除外基準

<ul style="list-style-type: none"> ○以下に定義される急性かつ重度の UC 症状を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・6 回/日以上血便 ・以下の項目のうち 1 つ以上を認める <ul style="list-style-type: none"> ◇ 発熱（38 度以上） ◇ 頻脈（90 回/分超） ○スクリーニング 2 週間前に 5-ASA 又はステロイドの注腸製剤の使用がある ○スクリーニング 2 カ月前以内に血球成分除去療法を行っている

¹⁷⁾ 導入期での主要評価項目である 10 週時点で EBS 寛解を達成した被験者の割合について、本薬各用量群とプラセボ群との群間差を 15%（本薬群 25%、プラセボ群 10%）と仮定したとき、両側有意水準 0.025 の下、検出力を 90% 確保するために必要な症例数はプラセボ群 130 例、本薬各用量群 260 例、計 650 例と算出され、生物学的製剤の治療別として 2 つのコホートから構成されていることから、1300 例が目標症例数とされた。また、導入期において、本薬群の 55% が EBS 寛解又は MCS 改善が認められると仮定すると、維持期には各コホートから 285 例が組み入れられると想定される。維持期での主要評価項目である 58 週時点で EBS 寛解を達成した被験者の割合について、本薬各用量群とプラセボ群との群間差を 20%（本薬群 40%、プラセボ群 20%）と仮定したとき、両側有意水準 0.025 の下では、症例数をプラセボ群 95 例、本薬各用量群 190 例とすると検出力が 85% 以上確保される。

表9 Mayoスコア

・ Mayoスコア：以下の4つのサブスコアの合計（0～12）	
排便回数	0：正常時の1日排便回数と同程度 1：正常時の1日排便回数より1～2回多い 2：正常時の1日排便回数より3～4回多い 3：正常時の1日排便回数より5回以上多い
直腸出血	毎日の出血スコアは、1日で最も重度の出血を表す 0：血液を認めず 1：少量の血液、排便回数の半分以下 2：はっきりした血液、ほぼ毎回 3：ほぼ血液ばかり
内視鏡検査	0：正常又は寛解期 1：軽症（紅斑、血管透見の減少、軽度脆弱化） 2：中等症（顕著な紅斑、血管透見の消失、脆弱性、びらん） 3：重症（自然出血又は潰瘍）
医師包括的評価 Physician's Global Assessment (PGA)	他3つの基準、腹部不快感及び全体的な健康生活感に関する患者の想起、並びに身体所見や患者のパフォーマンスステータス等その他の観察を取り入れる。 0：正常 1：軽症 2：中等症 3：重症

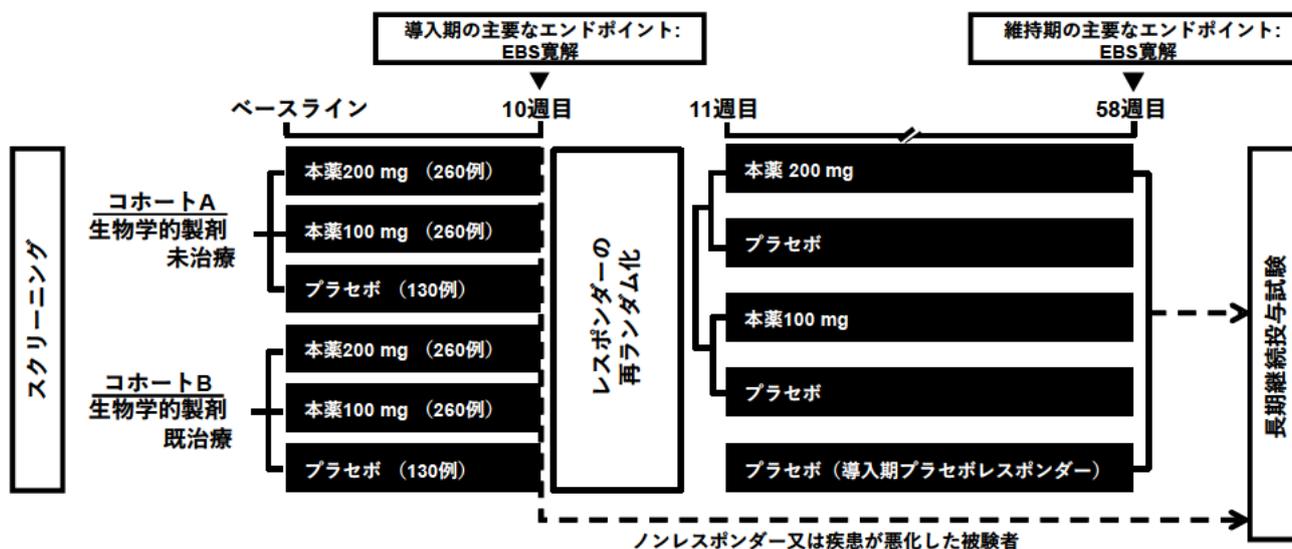
有効性評価項目の定義は表10のとおりとされた。

表10 主な有効性評価項目及び効果判定基準

EBS寛解	Mayoスコアの内視鏡検査サブスコア ^{a)} が0又は1、直腸出血サブスコアが0、及び排便回数サブスコアがベースラインから1ポイント以上減少して0又は1を達成する
MCS寛解	Mayoスコアの合計が2以下で、いずれのサブスコアも1を超えない
変更MCS寛解	直腸出血、排便回数及びPGAサブスコアが0、かつ、内視鏡サブスコア ^{a)} が0又は1で、Mayoスコアの合計が1以下
6か月間のステロイドフリーEBS寛解	寛解維持試験のベースライン時点でステロイドを投与されていた被験者が、58週までの少なくとも6か月間にわたって、UCに対するステロイド非併用下でEBS寛解を達成する。なお、ステロイドを中止したが、58週の評価前の6か月以内に投与を再開した被験者については、本評価項目を達成したとはみなさない。
持続的EBS寛解	10及び58週の両時点でEBS寛解を達成する
MCS改善	Mayoスコアがベースラインから3ポイント以上かつ30%以上減少し、うち直腸出血サブスコアが1ポイント以上減少又はそのサブスコアが0若しくは1であった場合

a) 中央判定による

試験の概略を図1に示す。本試験では11週間の導入期及び47週間の維持期が設定された。導入期は2つのコホート（AとB）から構成され、コホートAは生物学的製剤未治療の被験者が、コホートBは生物学的製剤既治療の被験者がそれぞれ組み入れられた。



導入期の用法・用量は、コホート A 及び B のいずれもプラセボ、本薬 100 mg 又は 200 mg を 1 日 1 回経口投与することされた。

維持期には、導入期コホート A 又は B の 10 週目に EBS 寛解又は MCS 改善のいずれかが認められた被験者が組み入れられ、維持期における用法・用量は、導入期における投与群に応じて投与することとされた。導入期にプラセボを投与された被験者はプラセボを継続し、導入期に本薬を投与された被験者は再ランダム化され、導入期に本薬 100 mg を投与された被験者はプラセボ又は本薬 100 mg を、導入期に本薬 200 mg を投与された被験者はプラセボ又は本薬 200 mg を 1 日 1 回経口投与することとされ、それぞれプラセボ継続群、100 mg/プラセボ群、100 mg 継続群、200 mg/プラセボ群及び 200 mg 継続群とされた。

なお、導入期 10 週目に EBS 寛解又は MCS 改善のいずれも認められなかった被験者及び維持期に原疾患の増悪の基準に該当した被験者は、本試験を中止し、継続投与試験（GS-US-418-3899 試験）の非盲検パートに組み入れることが可能とされた。

導入期のコホート A は 660 例（プラセボ群 137 例〈日本人 6 例〉、100 mg 群 278 例〈日本人 16 例〉及び 200 mg 群 245 例〈日本人 15 例〉）がランダム化され、治験薬が投与されなかった 100 mg 群の 1 例を除く 659 例が FAS とされ、コホート A の「有効性解析対象集団」及び「安全性解析対象集団」とされた。また、導入期のコホート B は 691 例（プラセボ群 143 例〈日本人 14 例〉、100 mg 群 286 例〈日本人 29 例〉及び 200 mg 群 262 例〈日本人 29 例〉）がランダム化され、治験薬が投与されなかったプラセボ群及び 100 mg 群の各 1 例を除く 689 例が FAS とされ、コホート B の「有効性解析対象集団」及び「安全性解析対象集団」とされた。ただし、コホート B では、米国及び韓国人男性被験者は dual refractory（TNF α 阻害剤及びベドリズマブの両剤で治療不成功）のみが本薬 200 mg 群に組み入れられ、dual refractory ではない被験者はプラセボ群及び本薬 100 mg 群に組み入れることとされ¹⁸⁾、被験者の構成割合に不均衡が生じる設定となっていた。したがって、本邦におけるコホート B の主要評価項目のプラセボ群と本薬 200 mg 群との比較では、プラセボ群から dual refractory ではない米国及び韓国人男性被験者を除外した集団（プラセボ群 Non-dual refractory 除外集団）が、プラセボ群の有効性解析対象集団とされた。

導入期コホート A の中止例は、5.2%（34/659 例、プラセボ群 9 例、100 mg 群 17 例及び 200 mg 群 8 例）であり、中止理由は「被験者の申し出」18 例（プラセボ群 4 例、100 mg 群 10 例及び 200 mg 群 4 例）、「有害事象」11 例（プラセボ群 3 例、100 mg 群 5 例及び 200 mg 群 3 例）、「追跡不能」2 例（プラセボ群 1 例、100 mg 群 1 例及び 200 mg 群 0 例）、「治験実施計画書からの逸脱」2 例（プラセボ群 1 例、100 mg 群 1 例及び 200 mg 群 0 例）、「治験薬投与に関する不遵守」1 例（プラセボ群 0 例、100 mg 群 0 例及び 200 mg 群 1 例）であった。日本人の中止例はプラセボ群 1 例及び 100 mg 群 1 例の計 2 例であり、中止理由はそれぞれ「治験実施計画書からの逸脱」及び「有害事象」であった。また、導入期コホート B の中止例は、7.8%（54/689 例、プラセボ群 14 例、100 mg 群 20 例及び 200 mg 群 20 例）であり、中止理由は「有害事象」39 例（プラセボ群 10 例、100 mg 群 14 例及び 200 mg 群 15 例）、「被験者の申し出」11 例（プラセボ群 3 例、100 mg 群 3 例及び 200 mg 群 5 例）、「治験実施計画書からの逸脱」2 例（プラセボ群 1 例、100 mg 群 1 例及び 200 mg 群 0 例）、「治験責任医師の判断」1 例（プラセボ群 0 例、100 mg 群 1 例及び 200 mg 群 0 例）及び「妊娠」1 例（プラセボ群 0 例、100 mg 群 1 例及び 200 mg 群 0 例）であった。日本人の中止例はプラセボ群 3 例、100 mg 群 1 例及び 200 mg 群 1 例の計 5 例であ

¹⁸⁾ 本薬の動物試験で観察された精巣での所見及びその曝露マージンに基づく ██████████ を踏まえ設定した。

り、中止理由は「有害事象」（プラセボ群 3 例、100 mg 群 0 例及び 200 mg 群 1 例）及び「治験責任医師の判断」（プラセボ群 0 例、100 mg 群 1 例及び 200 mg 群 0 例）であった。

導入期コホート A 又は B の投与を完了した 1,241 例のうち、維持期には 664 例（プラセボ継続群 93 例〈日本人 5 例〉、100 mg/プラセボ群 91 例〈日本人 6 例〉、100 mg 継続群 179 例〈日本人 14 例〉、200 mg/プラセボ群 99 例〈日本人 9 例〉、200 mg 継続群 202 例〈日本人 20 例〉）が組み入れられ、全例が維持期の「安全性解析対象集団」とされた。導入期に本薬が投与され、維持期に再ランダム化された 571 例のうち 10 週時点でノンレスポナーであった 100 mg/プラセボ群 2 例、100 mg 継続群 7 例、200 mg/プラセボ群 1 例及び 200 mg 継続群 3 例を除く 558 例が維持期の「有効性解析対象集団」とされた。

維持期中止例は、39.6%（263/664 例、プラセボ継続群 29 例、100 mg/プラセボ群 49 例、100 mg 継続群 75 例、200 mg/プラセボ群 58 例及び 200 mg 継続群 52 例）であり、中止理由の内訳は表 11 のとおりであった。

表 11 維持期中止例

	プラセボ継続群 (93 例)	100 mg/プラセボ群 (91 例)	100 mg 継続群 (179 例)	200 mg/プラセボ群 (99 例)	200 mg 継続群 (202 例)
中止例全体	31.2 (29)	53.8 (49)	41.9 (75)	58.6 (58)	25.7 (52)
治験実施計画書に規定された原疾患増悪の基準への合致	22.6 (21)	42.9 (39)	29.6 (53)	49.5 (49)	16.8 (34)
有害事象	3.2 (3)	4.4 (4)	5.6 (10)	2.0 (2)	3.5 (7)
被験者の申し出	4.3 (4)	3.3 (3)	3.4 (6)	1.0 (1)	2.0 (4)
治験実施計画書からの逸脱	1.1 (1)	0	1.7 (3)	5.1 (5)	2.5 (5)
治験責任医師の判断	0	0	1.1 (2)	1.0 (1)	0
妊娠	0	2.2 (2)	0.6 (1)	0	0
死亡	0	0	0	0	1.0 (2)
治験薬投与に関する不遵守	0	1.1 (1)	0	0	0

中止割合% (例数)

日本人の中止例はプラセボ継続群 3 例、100 mg/プラセボ群 3 例、100 mg 継続群 6 例、200 mg/プラセボ群 8 例及び 200 mg 継続群 5 例の計 25 例であり、中止理由は「治験実施計画書に規定された原疾患増悪の基準への合致」23 例（プラセボ継続群 3 例、100 mg/プラセボ群 3 例、100 mg 継続群 4 例、200 mg/プラセボ群 8 例及び 200 mg 継続群 5 例）及び「有害事象」が 100 mg 継続群の 2 例であった。

導入期の有効性について、主要評価項目である「10 週時点で EBS 寛解を達成した被験者の割合」は表 12 のとおりであり、コホート A では本薬 200 mg 群でプラセボ群に対する優越性が検証されたが、100 mg 群では優越性が検証されなかった（それぞれ $p=0.0157$ 及び $p=0.3379$ 、Cochran-Mantel Haenszel 検定）。コホート B では本薬 200 mg 群はプラセボ群 Non-dual refractory 除外集団に対し、本薬 100 mg 群はプラセボ群に対し、優越性は検証されなかった（それぞれ $p=0.0261$ 及び $p=0.0645$ 、Cochran-Mantel Haenszel 検定）。日本人集団の結果については 7.R.1.1.1 参照。

表 12 10 週時点で EBS 寛解を達成した被験者の割合 (FAS)

	コホート A (生物学的製剤未治療)			コホート B (生物学的製剤既治療)			
	プラセボ群 (137 例)	本薬群		プラセボ群 (142 例)	本薬 100 mg 群 (285 例)	プラセボ群 Non-dual refractory 除外集団 ^{a)} (128 例)	本薬 200 mg 群 (262 例)
		本薬 100 mg 群 (277 例)	本薬 200 mg 群 (245 例)				
10 週時点で EBS 寛解を達成した被験者の割合	15.3% (21 例)	19.1% (53 例)	26.1% (64 例)	4.2% (6 例)	9.5% (27 例)	4.7% (6 例)	11.5% (30 例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	—	3.8 [-4.3, 12.0]	10.8 [2.1, 19.5]	—	5.2 [0.0, 10.5]	—	6.8 [0.9, 12.7]
p 値 ^{b), c)}	—	0.3379	0.0157	—	0.0645	—	0.0261

- a) コホート B では米国及び韓国人男性被験者で、dual refractory (TNFα 阻害剤及びベドリズマブの両剤で治療不成功) ではない被験者はプラセボ群又は本薬 100 mg 群のいずれかに 1:2 の比率でランダム割り付けされていたため、本薬 200 mg 群の有効性評価時には、プラセボ群から当該被験者を除いた集団 (Non-dual refractory 除外集団) にて評価を実施した。
- b) 経口ステロイドの併用の有無、免疫調節薬の併用の有無及び生物学的製剤に対する前治療歴 (1 剤のみ又は 2 剤以上) (コホート B のみ) を層別因子とした Cochran-Mantel Haenszel 検定
- c) 有意水準両側 2.5% (ただし $\alpha=0.00001$ とした中間解析¹⁹⁾) を計画していたため主解析は $\alpha<0.02499$ 、検定の多重性の調整方法として、Bonferroni 法によって有意水準を分割した上で、グラフィカルアプローチによって有意水準を再利用し、副次評価項目を含めた試験全体の第一種の過誤確率が両側 5%となるように調整された。

維持期の有効性について、主要評価項目である「58 週時点で EBS 寛解を達成した被験者の割合」は表 13 のとおりであり、200 mg 継続群及び 100 mg 継続群のいずれも、対応するプラセボ群に対する優越性が検証された (それぞれ $p<0.0001$ 及び $p=0.0420$ 、Cochran-Mantel Haenszel 検定)。なお、日本人集団の結果については 7.R.1.2.1 参照。

表 13 58 週時点で EBS 寛解を達成した被験者の割合 (FAS)

	100 mg/プラセボ群 (89 例)	100 mg 継続群 (172 例)	200 mg/プラセボ群 (98 例)	200 mg 継続群 (199 例)
58 週時点で EBS 寛解を達成した被験者の割合	13.5% (12 例)	23.8% (41 例)	11.2% (11 例)	37.2% (74 例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	—	10.4 [-0.0, 20.7]	—	26.0 [16.0, 35.9]
p 値 ^{a), b)}	—	0.0420	—	<0.0001

- a) 全身性経口ステロイドの併用の有無、免疫調節薬の併用の有無及び導入期のコホートを層別因子とした Cochran-Mantel Haenszel 検定
- b) 有意水準両側 2.5%、検定の多重性の調整方法として、Bonferroni 法によって有意水準を分割した上で、グラフィカルアプローチによって有意水準を再利用し、副次評価項目を含めた試験全体の第一種の過誤確率が両側 5%となるように調整された。

安全性について、コホート A における有害事象はプラセボ群 41.6% (57/137 例)、100 mg 群 44.0% (122/277 例) 及び 200 mg 群 42.0% (103/245 例) に、副作用はプラセボ群 8.8% (12/137 例)、100 mg 群 8.3% (23/277 例) 及び 200 mg 群 9.8% (24/245 例) に認められた。日本人集団について、コホート A の有害事象はプラセボ群 16.7% (1/6 例)、100 mg 群 62.5% (10/16 例) 及び 200 mg 群 53.3% (8/15 例) に、副作用はプラセボ群 0% (0/6 例)、100 mg 群 12.5% (2/16 例) 及び 200 mg 群 26.7% (4/15 例) に認められた。コホート B における有害事象はプラセボ群 70.4% (100/142 例)、100 mg 群 56.5% (161/285 例) 及び 200 mg 群 64.5% (169/262 例) に、副作用はプラセボ群 16.9% (24/142 例)、100 mg 群 15.1% (43/285 例) 及び 200 mg 群 23.7% (62/262 例) に認められた。日本人集団について、コホート B の有害事象はプラセボ群 71.4% (10/14 例)、100 mg 群 44.8% (13/29 例) 及び 200 mg 群 53.2% (16/29 例) に、副作用はプラセボ群 21.4% (3/14 例)、100 mg 群 13.8% (4/29 例) 及び 200 mg 群 20.7% (6/29 例) に認められた。

¹⁹⁾ 175 例が 10 週到達又は中止となった時点で実施された無益性判定のための盲検解除を伴う中間解析

導入期コホート A のいずれかの群で 2%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 14 のとおりであった。全集団においていずれかの群で 2%以上に認められた副作用又は日本人集団でいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用はなかった。

導入期コホート B のいずれかの群で 2%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 15 のとおりであった。全集団において、導入期にいずれかの群で 2%以上に認められた副作用は「リンパ球減少症」（プラセボ群 0.7%〈1 例〉、100 mg 群 2.1%〈6 例〉及び 200 mg 群 1.1%〈3 例〉）、「悪心」（プラセボ群 2.1%〈3 例〉、100 mg 群 2.1%〈6 例〉及び 200 mg 群 1.5%〈4 例〉）、「潰瘍性大腸炎」（プラセボ群 0%、100 mg 群 0.4%〈1 例〉及び 200 mg 群 2.3%〈6 例〉）、「鼓腸」（プラセボ群 2.1%〈3 例〉、100 mg 群 0.7%〈2 例〉及び 200 mg 群 0.4%〈1 例〉）、「上咽頭炎」（プラセボ群 2.1%〈3 例〉、100 mg 群 0.4%〈1 例〉及び 200 mg 群 1.1%〈3 例〉）、「頭痛」（プラセボ群 0.7%〈1 例〉、100 mg 群 1.4%〈4 例〉及び 200 mg 群 2.7%〈7 例〉）であった。日本人集団でいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用はなかった。

表 14 全集団のいずれかの群で 2%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（導入期の安全性解析対象集団<コホート A>）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (137 例)	本薬群		プラセボ群 (6 例)	本薬群	
		100 mg 群 (277 例)	200 mg 群 (245 例)		100 mg 群 (16 例)	200 mg 群 (15 例)
全有害事象	41.6 (57)	44.0 (122)	42.0 (103)	16.7 (1)	62.5 (10)	53.3 (8)
頭痛	4.4 (6)	4.3 (12)	4.5 (11)	0	0	6.7 (1)
悪心	0.7 (1)	1.1 (3)	3.3 (8)	0	0	0
上咽頭炎	1.5 (2)	3.2 (9)	2.9 (7)	0	12.5 (2)	0
貧血	3.6 (5)	4.0 (11)	2.4 (6)	0	0	6.7 (1)
潰瘍性大腸炎	5.1 (7)	2.2 (6)	2.4 (6)	0	6.3 (1)	0
発熱	0.7 (1)	0.4 (1)	2.0 (5)	0	0	0
咳嗽	0	0.4 (1)	2.0 (5)	0	0	0
嘔吐	2.9 (4)	1.1 (3)	1.6 (4)	0	6.3 (1)	0
腹痛	2.2 (3)	1.1 (3)	1.2 (3)	0	0	0
リンパ球減少症	2.2 (3)	0.4 (1)	0.8 (2)	0	0	0
無力症	2.2 (3)	0.4 (1)	0.8 (2)	0	0	0
好中球数減少	2.9 (4)	0.4 (1)	0	0	0	0
胃炎	2.9 (4)	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	2.2 (3)	0	0	0	0	0

発現割合% (例数)
MedDRA/J ver.22.1

表 15 全集団のいずれかの群で2%以上又は日本人集団のいずれかの群で2例以上に認められた有害事象（導入期の安全性解析対象集団<コホートB>）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (142例)	本薬群		プラセボ群 (14例)	本薬群	
		100 mg 群 (285例)	200 mg 群 (262例)		100 mg 群 (29例)	200 mg 群 (29例)
全有害事象	70.4 (100)	56.5 (161)	64.5 (169)	71.4 (10)	44.8 (13)	53.2 (16)
潰瘍性大腸炎	7.7 (11)	5.3 (15)	8.0 (21)	21.4 (3)	0	6.9 (2)
上咽頭炎	7.7 (11)	7.0 (20)	7.6 (20)	14.3 (2)	6.9 (2)	10.3 (3)
頭痛	6.3 (9)	3.9 (11)	7.3 (19)	7.1 (1)	3.4 (1)	3.4 (1)
貧血	7.0 (10)	3.9 (11)	5.0 (13)	0	6.9 (2)	0
上気道感染	3.5 (5)	1.4 (4)	5.0 (13)	0	0	3.4 (1)
腹痛	6.3 (9)	2.5 (7)	3.4 (9)	0	0	0
関節痛	4.9 (7)	3.5 (10)	3.1 (8)	7.1 (1)	3.4 (1)	3.4 (1)
悪心	4.2 (6)	5.6 (16)	2.7 (7)	0	0	0
発熱	5.6 (8)	1.1 (3)	2.3 (6)	0	0	0
高血圧	1.4 (2)	1.1 (3)	2.3 (6)	0	0	3.4 (1)
口腔咽頭痛	2.1 (3)	0.7 (2)	2.3 (6)	0	0	3.4 (1)
血中リン減少	1.4 (2)	0.7 (2)	2.3 (6)	0	0	0
腹部膨満	0	0.7 (2)	2.3 (6)	0	0	6.9 (2)
低リン酸血症	3.5 (5)	3.2 (9)	1.9 (5)	0	0	0
背部痛	2.1 (3)	2.1 (6)	1.9 (5)	0	3.4 (1)	0
嘔吐	2.8 (4)	1.4 (4)	1.5 (4)	0	0	0
咳嗽	2.1 (3)	0.7 (2)	1.5 (4)	0	3.4 (1)	0
リンパ球減少症	0.7 (1)	2.5 (7)	1.1 (3)	0	3.4 (1)	0
無力症	4.2 (6)	1.4 (4)	1.1 (3)	0	0	0
鼓腸	3.5 (5)	1.1 (3)	1.1 (3)	0	0	0
筋痙縮	2.8 (4)	1.1 (3)	0.8 (2)	0	0	0
低カリウム血症	2.8 (4)	0.7 (2)	0.8 (2)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	2.1 (3)	0.7 (2)	0.8 (2)	7.1 (1)	0	0
脂質異常症	0	0.7 (2)	0.8 (2)	0	3.4 (1)	6.9 (2)
齲蝕	0	0	0.8 (2)	0	0	6.9 (2)
痔核	2.1 (3)	0	0.4 (1)	0	0	0

発現割合% (例数)
MedDRA/J ver.22.1

コホート A において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 2.9% (4/137 例)、100 mg 群 4.7% (13/277 例) 及び 200 mg 群 1.2% (3/245 例) に認められたが、原疾患である「潰瘍性大腸炎」以外に特定の事象が多く発現する傾向は認められなかった (表 16)。重篤な副作用は、プラセボ群 1.5% (2/137 例：貧血、潰瘍性大腸炎、蜂巣炎〈重複あり〉)、100 mg 群 0.4% (1/277 例：汎血球減少症) に認められ、プラセボ群の潰瘍性大腸炎 1 例が未回復であることを除き、転帰はいずれも回復であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 2.9% (4/142 例)、100 mg 群 2.2% (6/285 例) 及び 200 mg 群 2.0% (5/262 例) に認められ (表 17)、このうち、プラセボ群の潰瘍性大腸炎、貧血及び蜂巣炎各 1 例、100 mg 群の B 型肝炎 DNA 測定陽性及び汎血球減少症各 1 例並びに 200 mg 群の小水疱性皮疹 1 例が副作用とされ、プラセボ群の潰瘍性大腸炎 1 例及び 200 mg 群の小水疱性皮疹 1 例が未回復であったことを除き、転帰はいずれも回復であった。日本人集団について、重篤な有害事象は、100 mg 群 6.3% (1/16 例：嘔吐) に認められ、重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、100 mg 群 6.3% (1/16 例：B 型肝炎 DNA 測定陽性) に認められ、副作用とされた。

表 16 重篤な有害事象（導入期の安全性解析対象集団<コホートA>）

投与群	事象名
プラセボ群 (137例)	潰瘍性大腸炎 3例、貧血、蜂巣炎、骨髄炎、処置による腸管穿孔 各1例
100 mg 群 (277例)	潰瘍性大腸炎 3例、貧血、虫垂炎、胃腸炎、高血圧、鉄欠乏性貧血、卵巣嚢胞破裂、汎血球減少症、交通事故、1型過敏症、嘔吐 各1例
200 mg 群 (245例)	デング熱、胃腸出血、心膜炎 各1例

MedDRA/J ver.22.1

表 17 投与中止に至った有害事象（導入期の安全性解析対象集団<コホート A>）

投与群	事象名
プラセボ群 (137 例)	潰瘍性大腸炎 2 例、貧血、蜂巣炎、処置による腸管穿孔 各 1 例
100 mg 群 (277 例)	潰瘍性大腸炎 2 例、虫垂炎、胃腸炎、B 型肝炎 DNA 測定陽性、汎血球減少症 各 1 例
200 mg 群 (245 例)	潰瘍性大腸炎、結腸異形成、デング熱、胃腸出血、小水疱性皮疹、癜風 各 1 例

MedDRA/J ver.22.1

コホート B において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 6.3% (9/142 例)、100 mg 群 5.3% (15/285 例) 及び 200 mg 群 7.3% (19/262 例) に認められたが、原疾患である「潰瘍性大腸炎」以外に特定の事象が多く発現する傾向は認められなかった (表 18)。重篤な副作用は、プラセボ群 0.7% (1/142 例:カンピロバクター胃腸炎)、100 mg 群 0.7% (2/285 例:敗血症及びブドウ球菌感染) 及び 200 mg 群 1.5% (4/262 例:潰瘍性大腸炎、大腸出血、ウイルス性胃腸炎及び肺塞栓症) に認められ、200 mg 群で認められた肺塞栓症 1 例が未回復であることを除き、転帰はいずれも回復であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 7.0% (10/142 例)、100 mg 群 4.9% (14/285 例) 及び 200 mg 群 6.9% (18/262 例) に認められ (表 19)、このうち、プラセボ群のカンピロバクター胃腸炎及び好中球減少症各 1 例、100 mg 群の敗血症、肝機能検査値上昇、ブドウ球菌感染及び白血球数増加各 1 例、並びに 200 mg 群の潰瘍性大腸炎 2 例、ウイルス性胃腸炎、ヘモグロビン減少、大腸出血、肺塞栓症及びトランスアミナーゼ上昇各 1 例が副作用とされ、プラセボ群で認められた好中球減少症 1 例、100 mg 群で認められた肝機能検査値上昇及び白血球数増加各 1 例、200 mg 群で認められた肺塞栓症 1 例が未回復であったことを除き、転帰はいずれも回復であった。日本人集団について、重篤な有害事象は、プラセボ群 21.4% (3/14 例:潰瘍性大腸炎 2 例、急性膵炎 1 例)、100 mg 群 3.4% (1/29 例:貧血) 及び 200 mg 群 3.4% (1/29 例:椎間板突出) に認められ、重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 21.4% (3/14 例:潰瘍性大腸炎、急性膵炎及び好中球減少症) 及び 200 mg 群 3.4% (1/29 例:潰瘍性大腸炎) に認められ、好中球減少症は副作用とされた。

表 18 重篤な有害事象（導入期の安全性解析対象集団<コホート B>）

投与群	事象名
プラセボ群 (142 例)	潰瘍性大腸炎 5 例、ウイルス性胃腸炎、カンピロバクター胃腸炎、脳血管発作、喀血、急性膵炎、腎仙痛 各 1 例
100 mg 群 (285 例)	潰瘍性大腸炎 5 例、敗血症 2 例、貧血、肛門膿瘍、胸痛、異所性妊娠、大腿骨骨折、胃炎、頭痛、筋肉痛、悪心、ブドウ球菌感染、嘔吐 各 1 例
200 mg 群 (262 例)	潰瘍性大腸炎 7 例、椎間板突出 2 例、貧血、ウイルス性胃腸炎、腹痛、虫垂粘液嚢胞、乳癌、クロストリジウム・ディフィシル感染、出血性十二指腸潰瘍、鉄欠乏性貧血、大腸出血、腎結石症、肺塞栓症 各 1 例

MedDRA/J ver.22.1

表 19 投与中止に至った有害事象（導入期の安全性解析対象集団<コホート B>）

投与群	事象名
プラセボ群 (142 例)	潰瘍性大腸炎 5 例、腹痛、ウイルス性胃腸炎、カンピロバクター胃腸炎、脳血管発作、好中球減少症、急性膵炎、発熱、体重減少 各 1 例
100 mg 群 (285 例)	潰瘍性大腸炎 7 例、敗血症 2 例、肛門膿瘍、結腸異形成、ジアルジア症、肝機能検査値上昇、ブドウ球菌感染、白血球数増加 各 1 例
200 mg 群 (262 例)	潰瘍性大腸炎 9 例、腹痛、ウイルス性胃腸炎、貧血、乳癌、クロストリジウム・ディフィシル感染、ヘモグロビン減少、大腸出血、肺塞栓症、トランスアミナーゼ上昇 各 1 例

MedDRA/J ver.22.1

維持期の安全性について、有害事象はプラセボ継続群 61.3% (57/93 例)、100 mg/プラセボ群 65.9% (60/91 例)、100 mg 継続群 60.3% (108/179 例)、200 mg/プラセボ群 59.6% (59/99 例) 及び 200 mg 継続群 66.8% (135/202 例) に、副作用はプラセボ継続群 14.0% (13/93 例)、100 mg/プラセボ群 9.9% (9/91 例)、100 mg 継続群 12.3% (22/179 例)、200 mg/プラセボ群 9.1% (9/99 例) 及び 200 mg 継続群 16.8%

(34/202 例) に認められた。日本人集団では、有害事象はプラセボ継続群 100% (5/5 例)、100 mg/プラセボ群 66.7% (4/6 例)、100 mg 継続群 71.4% (10/14 例)、200 mg/プラセボ群 77.8% (7/9 例) 及び 200 mg 継続群 80.0% (16/20 例) に、副作用は 100 mg/プラセボ群 16.7% (1/6 例)、100 mg 継続群 21.4% (3/14 例)、200 mg/プラセボ群 11.1% (1/9 例) 及び 200 mg 継続群 20.0% (4/20 例) に認められた。

維持期にいずれかの群で 3%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 20 のとおりであった。維持期にいずれかの群で 3%以上に認められた副作用は「潰瘍性大腸炎」(100 mg/プラセボ群 2.2% (2/91 例)、100 mg 継続群 2.2% (4/179 例)、200 mg/プラセボ群 3.0% (3/99 例) 及び 200 mg 継続群 2.0% (4/202 例)) のみであり、日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用はなかった。

表 20 全集団のいずれかの群で 3%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (維持期の安全性解析対象集団)

	全集団					日本人集団				
	プラセボ 継続群 (93 例)	100 mg/ プラセボ群 (91 例)	100 mg 継続群 (179 例)	200 mg/ プラセボ群 (99 例)	200 mg 継続群 (202 例)	プラセボ 継続群 (5 例)	100 mg/ プラセボ群 (6 例)	100 mg 継続群 (14 例)	200 mg/ プラセボ群 (9 例)	200 mg 継続群 (20 例)
全有害事象	61.3 (57)	65.9 (60)	60.3 (108)	59.6 (59)	66.8 (135)	100 (5)	66.7 (4)	71.4 (10)	77.8 (7)	80.0 (16)
上咽頭炎	5.4 (5)	6.6 (6)	6.7 (12)	6.1 (6)	10.9 (22)	20.0 (1)	16.7 (1)	28.6 (4)	11.1 (1)	20.0 (4)
潰瘍性 大腸炎	11.8 (11)	17.6 (16)	10.6 (19)	20.2 (20)	10.4 (21)	20.0 (1)	0	21.4 (3)	33.3 (3)	0
上気道感染	3.2 (3)	3.3 (3)	3.4 (6)	3.0 (3)	5.4 (11)	0	0	0	11.1 (1)	5.0 (1)
関節痛	4.3 (4)	3.3 (3)	3.4 (6)	7.1 (7)	4.0 (8)	0	0	7.1 (1)	0	0
腹痛	4.3 (4)	2.2 (2)	3.4 (6)	6.1 (6)	4.0 (8)	0	0	0	0	0
背部痛	1.1 (1)	1.1 (1)	1.1 (2)	4.0 (4)	4.0 (8)	0	0	0	0	10.0 (2)
頭痛	5.4 (5)	5.5 (5)	6.1 (11)	0	3.5 (7)	0	0	14.3 (2)	0	0
咳嗽	1.1 (1)	2.2 (2)	0	2.0 (2)	3.5 (7)	0	0	0	0	5.0 (1)
発熱	1.1 (1)	3.3 (3)	2.8 (5)	1.0 (1)	3.0 (6)	0	0	0	0	5.0 (1)
咽頭炎	4.3 (4)	1.1 (1)	2.2 (4)	1.0 (1)	3.0 (6)	20.0 (1)	0	7.1 (1)	11.1 (1)	10.0 (2)
インフルエンザ	4.3 (4)	2.2 (3)	1.7 (3)	1.0 (1)	3.0 (6)	20.0 (1)	0	7.1 (1)	11.1 (1)	15.0 (3)
高血圧	2.2 (2)	3.3 (3)	0.6 (1)	2.0 (2)	3.0 (6)	20.0 (1)	0	0	0	5.0 (1)
下痢	3.2 (3)	2.2 (2)	1.1 (2)	1.0 (1)	2.0 (4)	0	0	0	0	0
気管支炎	1.1 (1)	3.3 (3)	2.8 (5)	2.0 (2)	1.5 (3)	0	0	0	0	0
便秘	0	3.3 (3)	1.7 (3)	0	1.0 (2)	0	0	0	0	5.0 (1)
ウイルス感染	1.1 (1)	0	0.6 (1)	3.0 (3)	1.0 (2)	0	0	0	0	0
筋痙縮	3.2 (3)	0	0.6 (1)	1.0 (1)	1.0 (2)	20.0 (1)	0	0	0	5.0 (1)
齲歯	0	0	0.6 (1)	0	1.0 (2)	0	0	7.1 (1)	0	10.0 (2)
アレルギー性 鼻炎	0	0	0	0	1.0 (2)	0	0	0	0	10.0 (2)
結核菌群 検査陽性	3.2 (3)	0	1.7 (3)	1.0 (1)	0.5 (1)	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	1.1 (1)	0.6 (1)	3.0 (3)	0.5 (1)	0	0	0	11.1 (1)	0
大腸ポリープ	2.2 (2)	4.4 (4)	0	0	0.5 (1)	0	0	0	0	0
直腸出血	3.2 (3)	0	0	0	0.5 (1)	0	0	0	0	0
高トリグリセリ ド血症	0	0	0	3.0 (3)	0	0	0	0	0	0

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.22.1

維持期において、死亡例は 200 mg 継続群で 2 例 (左室不全²⁰⁾ 及び喘息²¹⁾) 認められた。重篤な有害事象は、プラセボ継続群 4.3% (4/93 例)、100 mg/プラセボ群 7.7% (7/91 例)、100 mg 継続群 4.5% (8/179

²⁰⁾ 61 歳外国人男性。維持期 34 日目頃から緑内障を発症し、治療のため外科手術を実施。翌日 (維持期 81 日目) に、病棟内で死亡しているところを発見された。剖検により、冠動脈硬化症及び左室不全が認められ、左室不全が死因と判断された。治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判断された。

²¹⁾ 61 歳外国人男性。維持期 293 日目に Grade 1 の喘息が発現した。喘息のかかりつけ医に治験薬とは無関係のアレルギーによる発症と判断された。維持期 302 日目に、自宅で死亡しているところを家族により発見された。治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判断された。

例)、200 mg/プラセボ群 0% (0/99 例) 及び 200 mg 継続群 4.5% (9/202 例) に認められたが、特定の事象が多く発現する傾向は認められなかった(表 21)。このうち、重篤な副作用は 100 mg/プラセボ群 1.1% (1/91 例: 半月板損傷)、100 mg 継続群 1.7% (3/179 例: 腹痛、虫垂炎、無気肺、蜂巣炎、胆石症、呼吸困難、非心臓性胸痛、急性膵炎、爪囲炎及び肺腫瘍各 1 例〈重複あり〉) で、転帰はいずれも回復であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ継続群 3.2% (3/93 例)、100 mg/プラセボ群 4.4% (4/91 例)、100 mg 継続群 5.6% (10/179 例)、200 mg/プラセボ群 2.0% (2/99 例) 及び 200 mg 継続群 3.5% (7/202 例) に認められ(表 22)、このうち 100 mg 継続群の潰瘍性大腸炎、蜂巣炎、胸痛、胆石症、呼吸困難、爪囲炎各 1 例が副作用とされたが、転帰はいずれも回復であった。日本人集団において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、100 mg/プラセボ群 16.7% (1/6 例: 半月板損傷)、100 mg 継続群 7.1% (1/14 例: 結腸癌) 及び 200 mg 継続群 5.0% (1/20 例: 発熱) に認められ、このうち 100 mg/プラセボ群で認められた半月板損傷が副作用とされたが転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は、100 mg 継続群 14.3% (2/14 例: 結腸癌、潰瘍性大腸炎) に認められ、潰瘍性大腸炎は副作用とされた。

表 21 重篤な有害事象 (維持期の安全性解析対象集団)

投与群	事象名
プラセボ継続群 (93 例)	急性腎障害、深部静脈血栓症、歯嚢胞、出血性梗塞、肺炎、過剰歯 各 1 例
100 mg/プラセボ群 (91 例)	潰瘍性大腸炎、急性 B 型肝炎、自己免疫性肝炎、冠動脈狭窄、ウイルス性胃腸炎、鉄欠乏性貧血、半月板損傷 各 1 例
100 mg 継続群 (179 例)	虫垂炎 2 例、潰瘍性大腸炎、発熱、腹痛、無気肺、蜂巣炎、胆石症、結腸癌、呼吸困難、非心臓性胸痛、急性膵炎、爪囲炎、肺腫瘍、一過性脳虚血発作 各 1 例
200 mg/プラセボ群 (99 例)	該当症例なし
200 mg 継続群 (202 例)	虫垂炎、発熱、喘息、尿路結石、胸痛、憩室炎、左室不全、悪性黒色腫、腱断裂 各 1 例

MedDRA/J ver.22.1

表 22 投与中止に至った有害事象 (維持期の安全性解析対象集団)

投与群	事象名
プラセボ継続群 (93 例)	急性腎障害、大脳静脈血栓症、出血性梗塞、肺炎、静脈血栓症 各 1 例
100 mg/プラセボ群 (91 例)	潰瘍性大腸炎、急性 B 型肝炎、自己免疫性肝炎、ウイルス性胃腸炎 各 1 例
100 mg 継続群 (179 例)	潰瘍性大腸炎 4 例、虫垂炎、蜂巣炎、胸痛、胆石症、結腸癌、呼吸困難、爪囲炎、発熱 各 1 例
200 mg/プラセボ群 (99 例)	潰瘍性大腸炎、小球性貧血 各 1 例
200 mg 継続群 (202 例)	潰瘍性大腸炎 2 例、虫垂炎、ALT 増加、AST 増加、憩室炎、ヘモグロビン減少、悪性黒色腫 各 1 例

MedDRA/J ver.22.1

7.2 長期継続投与試験 (CTD 5.3.5.1.2 試験番号 GS-US-418-3899 <2017 年 2 月~20■■年■■月■■日データカットオフ²²⁾ (2021 年 12 月時点で継続中) >)

第 II/III 相試験に組み入れられた中等症から重症の UC 患者 (目標症例数: 1,000 例) を対象に、本薬の長期投与時の安全性等を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検及び非盲検並行群間比較試験が日本を含む 39 カ国 324 施設 (国内 42 施設) で実施された。

試験の概略を図 2 に示す。第 II/III 相試験において 58 週まで投与を完了した被験者は、長期継続投与試験においても盲検下²³⁾ で同一の治験薬を同一の用法・用量で引き続き投与することとされた。第 II/III

²²⁾ 第 II/III 相試験の盲検性が解除される時点とされた。

²³⁾ 第 II/III 相試験の盲検性が解除されるまで長期継続投与試験の盲検性は維持された。盲検解除後、プラセボ投与群は投与を中止し、本薬投与群は本薬の投与が継続された。

相試験において、疾患増悪、又は10週での改善基準若しくは寛解基準を達成しなかったことにより試験を終了した被験者は、長期継続投与試験において非盲検下で本薬200mg（dual refractoryではない米国及び韓国人男性被験者は本薬100mg）が1日1回経口投与された。

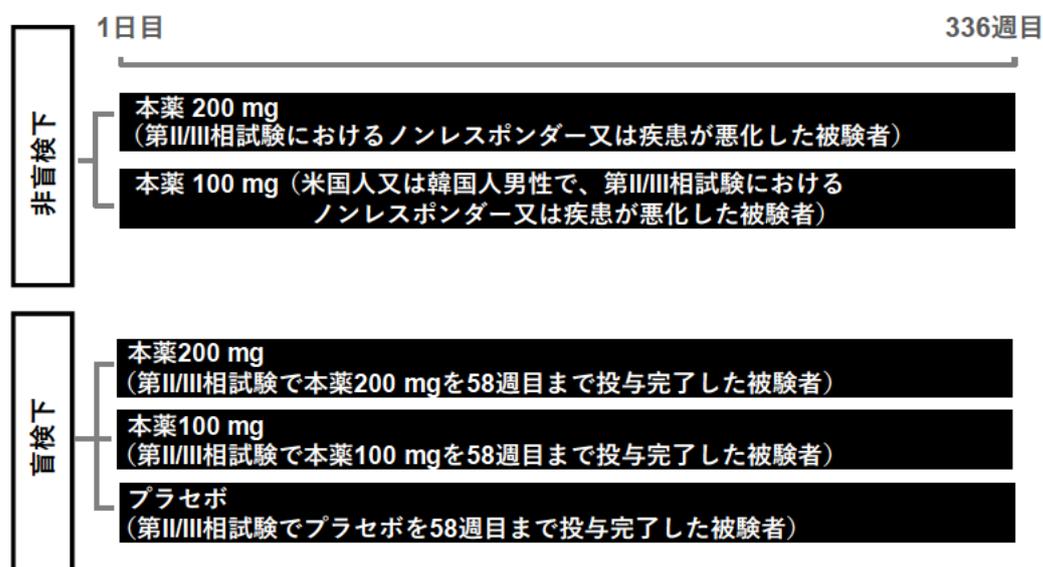


図2 長期継続投与試験の概略

本試験に組み入れられた1,164例のうち、治験薬が1回以上投与された1,161例（プラセボ群133例〈日本人6例〉、100mg群157例〈日本人7例〉及び200mg群871例〈日本人86例〉）が安全性解析対象集団とされた。

中止例は、29.9%（347/1161例、プラセボ群21例、100mg群56例及び200mg群270例）であり、中止理由は「有害事象」170例（プラセボ群13例、100mg群33例及び200mg群124例）、「治験責任医師の判断」86例（プラセボ群2例、100mg群5例及び200mg群79例）、「被験者の申し出」84例（プラセボ群6例、100mg群15例及び200mg群63例）、「治験薬投与に関する不遵守」3例（100mg群1例及び200mg群2例）、「追跡不能」2例（100mg群）、「死亡」1例（200mg群）及び「治験実施計画書からの逸脱」1例（200mg群）であった。日本人の中止例は100mg群1例及び200mg群12例の計13例であり、中止理由は「有害事象」10例（100mg群1例及び200mg群9例）、「治験責任医師の判断」（200mg群2例）及び「被験者の申し出」（200mg群1例）であった。

安全性について、有害事象はプラセボ群51.1%（68/133例）、100mg群61.8%（97/157例）及び200mg群70.8%（617/871例）に、副作用はプラセボ群6.0%（8/133例）、100mg群13.4%（21/157例）及び200mg群19.6%（171/871例）に認められた。日本人集団について、有害事象はプラセボ群83.3%（5/6例）、100mg群57.1%（4/7例）及び200mg群87.2%（75/86例）に、副作用はプラセボ群16.7%（1/6例）、100mg群0%（0/7例）及び200mg群20.9%（18/86例）に認められた。

全集団のいずれかの群で2%以上又は日本人集団のいずれかの群で2例以上に認められた有害事象は表23のとおりであった。全集団のいずれかの群で2%以上に認められた副作用はなく、日本人集団でいずれかの群で2例以上に認められた副作用は、「帯状疱疹」（200mg群4.7%〈4/86例〉）、「潰瘍性大腸炎」（200mg群2.3%〈2/86例〉）、「上咽頭炎」（200mg群2.3%〈2/86例〉）、「咽頭炎」（200mg群2.3%〈2/86例〉）、「好中球数減少」（200mg群2.3%〈2/86例〉）、「白血球数減少」（200mg群

2.3% (2/86 例))、「上気道の炎症」(200 mg 群 2.3% (2/86 例))、「悪心」(200 mg 群 2.3% (2/86 例))であった。

表 23 全集団のいずれかの群で2%以上又は日本人集団のいずれかの群で2例以上に認められた有害事象(安全性解析対象集団)

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (133 例)	本薬群		プラセボ群 (6 例)	本薬群	
		100 mg 群 (157 例)	200 mg 群 (871 例)		100 mg 群 (7 例)	200 mg 群 (86 例)
全有害事象	51.1 (68)	61.8 (97)	70.8 (617)	83.3 (5)	57.1 (4)	87.2 (75)
潰瘍性大腸炎	12.0 (16)	22.9 (36)	15.0 (131)	16.7 (1)	28.6 (2)	20.9 (18)
上咽頭炎	3.8 (5)	5.1 (8)	11.4 (99)	16.7 (1)	14.3 (1)	29.1 (25)
関節痛	0.8 (1)	1.9 (3)	5.6 (49)	0	14.3 (1)	8.1 (7)
上気道感染	1.5 (2)	4.5 (7)	5.5 (48)	16.7 (1)	0	2.3 (2)
頭痛	2.3 (3)	5.7 (9)	4.9 (43)	0	0	5.8 (5)
貧血	1.5 (2)	1.9 (3)	4.2 (37)	0	0	1.2 (1)
尿路感染	0	0.6 (1)	3.6 (31)	0	0	1.2 (1)
胃腸炎	0	1.3 (2)	3.3 (29)	0	0	3.5 (3)
悪心	1.5 (2)	3.8 (6)	3.2 (28)	0	14.3 (1)	4.7 (4)
背部痛	1.5 (2)	2.5 (4)	3.1 (27)	16.7 (1)	0	2.3 (2)
咳嗽	0	1.9 (3)	2.9 (25)	0	0	2.3 (2)
発熱	3.0 (4)	1.3 (2)	2.9 (25)	0	0	4.7 (4)
低リン酸血症	0	1.3 (2)	2.9 (25)	0	0	0
インフルエンザ	0.8 (1)	2.5 (4)	2.8 (24)	0	0	9.3 (8)
腹痛	3.0 (4)	3.2 (5)	2.5 (22)	0	14.3 (1)	1.2 (1)
気管支炎	0.8 (1)	0.6 (1)	2.5 (22)	16.7 (1)	0	3.5 (3)
高血圧	1.5 (2)	2.5 (4)	2.4 (21)	16.7 (1)	0	7.0 (6)
結核菌群検査陽性	4.5 (6)	4.5 (7)	2.1 (18)	0	0	1.2 (1)
帯状疱疹	0	0	2.1 (18)	0	0	5.8 (5)
副鼻腔炎	0.8 (1)	3.2 (5)	2.0 (17)	0	0	0
胃炎	1.5 (2)	0.6 (1)	1.8 (16)	0	0	2.3 (2)
咽頭炎	1.5 (2)	0	1.8 (16)	0	0	4.7 (4)
消化不良	0.8 (1)	1.9 (3)	1.7 (15)	0	0	2.3 (2)
嘔吐	3.8 (5)	0.6 (1)	1.6 (14)	0	0	2.3 (2)
腹部膨満	0	0.6 (1)	1.5 (13)	0	0	2.3 (2)
麦粒腫	0	0	1.5 (13)	0	0	2.3 (2)
下痢	2.3 (3)	3.8 (6)	1.4 (12)	0	0	1.2 (1)
浮動性めまい	0	0.6 (1)	1.4 (12)	0	0	2.3 (2)
便秘	0	0	1.4 (12)	0	0	3.5 (3)
潜伏結核	2.3 (3)	1.3 (2)	1.3 (11)	0	0	0
高コレステロール血症	0	1.3 (2)	1.3 (11)	0	0	3.5 (3)
筋骨格痛	0	0.6 (1)	1.3 (11)	0	0	2.3 (2)
口腔ヘルペス	0	0	1.3 (11)	0	0	2.3 (2)
発疹	0	0.6 (1)	1.0 (9)	0	0	2.3 (2)
齲歯	0	0	1.0 (9)	0	0	4.7 (4)
ざ瘡	0	0	1.0 (9)	0	0	2.3 (2)
結膜炎	0	0.6 (1)	0.9 (8)	0	0	2.3 (2)
四肢痛	0	1.3 (2)	0.7 (6)	0	0	2.3 (2)
ウイルス性気道感染	3.0 (4)	0.6 (1)	0.7 (6)	0	0	0
食欲減退	0	0	0.6 (5)	0	0	2.3 (2)
不眠症	0	0	0.6 (5)	0	0	2.3 (2)
好中球数減少	0.8 (1)	0	0.5 (4)	0	0	2.3 (2)
上気道の炎症	0	0	0.3 (3)	0	0	3.5 (3)
肉離れ	0	0	0.3 (3)	0	0	2.3 (2)
肝機能異常	0	0	0.2 (2)	0	0	2.3 (2)
緊張性膀胱	0	0	0.2 (2)	0	0	2.3 (2)
白血球数減少	0	0	0.2 (2)	0	0	2.3 (2)

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.22.1

死亡例は 200 mg 群で 1 例（心筋梗塞及び虚血性脳卒中²⁴⁾）認められた。重篤な有害事象は、プラセボ群 5.3%（7/133 例）、100 mg 群 7.0%（11/157 例）及び 200 mg 群 9.8%（85/871 例）に認められ、原疾患である「潰瘍性大腸炎」以外に特定の事象が多く発現する傾向は認められなかった（表 24）。重篤な副作用は、200 mg 群 2.0%（17/871 例：潰瘍性大腸炎及び肺炎各 3 例、蜂巣炎、痔瘻、感染性滑液包炎、結腸癌、憩室炎、発熱性好中球減少症、带状疱疹、感染性胸水、肺膿瘍、扁桃周囲膿瘍、急性腎盂腎炎、発熱、腎膿瘍、敗血症性肺塞栓症及び肛門膿瘍各 1 例〈重複あり〉）に認められ、転帰は肺炎 2 例、带状疱疹、肺膿瘍、急性腎盂腎炎、腎膿瘍、敗血症性肺塞栓症、肛門膿瘍各 1 例が未回復、その他はいずれも回復であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 10.5%（14/133 例）、100 mg 群 21.7%（34/157 例）及び 200 mg 群 14.6%（127/871 例）に認められ（表 25）、このうち、プラセボ群の潰瘍性大腸炎 1 例、100 mg 群の潰瘍性大腸炎 2 例、潜伏結核、ALT 増加、好中球減少症各 1 例並びに 200 mg 群の潰瘍性大腸炎 7 例、肺炎 3 例、評価不能の検査 2 例、結核菌群検査陽性、蜂巣炎、ALT 増加、AST 増加、肛門膿瘍、血中ビリルビン増加、感染性滑液包炎、結腸癌、憩室炎、発熱性好中球減少症、带状疱疹、低リン血症、感染性胸水、白血球減少症、肝機能検査異常、肺膿瘍、錯感覚、扁桃周囲膿瘍、発熱、大腸炎各 1 例が副作用とされ、転帰は 100 mg 群の潰瘍性大腸炎 2 例、潜伏結核及び好中球減少症各 1 例並びに 200 mg 群の潰瘍性大腸炎 3 例、肺炎及び評価不能の検査各 2 例、結核菌群検査陽性、ALT 増加、AST 増加、肛門膿瘍、血中ビリルビン増加、带状疱疹、白血球減少症、肝機能検査異常、肺膿瘍、錯感覚、発熱及び大腸炎各 1 例が未回復、その他はいずれも回復であった。日本人集団において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 16.7%（1/6 例：単径ヘルニア）、及び 200 mg 群 8.1%（7/86 例：潰瘍性大腸炎 4 例、うっ血性心不全、冠動脈狭窄、発熱性好中球減少症、憩室炎及び胃腺腫各 1 例〈重複あり〉）に認められた。このうち、潰瘍性大腸炎、発熱性好中球減少症及び憩室炎各 1 例が重篤な副作用とされ、転帰はいずれも回復であった。投与中止に至った有害事象は、100 mg 群 14.3%（1/7 例：潰瘍性大腸炎）及び 200 mg 群 10.5%（9/86 例：潰瘍性大腸炎 6 例、うっ血性心不全、発熱性好中球減少症、憩室炎、結核菌群検査陽性各 1 例〈重複あり〉）が認められた。このうち、200 mg 群の潰瘍性大腸炎、発熱性好中球減少症、憩室炎各 1 例が副作用とされ、転帰はいずれも回復であった。

表 24 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

投与群	事象名
プラセボ群 (133 例)	潰瘍性大腸炎 5 例、下痢、単径ヘルニア、月経過多 各 1 例
100 mg 群 (157 例)	潰瘍性大腸炎 2 例、腹痛、貧血、蜂巣炎、変形性関節症、動物咬傷、虫垂炎、心臓粘液腫、医療機器関連合併症、胃炎、鼻中隔彎曲、乳頭状腎細胞癌、爪囲炎、眼窩周囲腫脹、形質細胞性骨髄腫、処置による疼痛、肛門周囲痛、腎細胞癌、交通事故、脊髄梗塞 各 1 例
200 mg 群 (871 例)	潰瘍性大腸炎 24 例、肺炎 4 例、腹痛、貧血、蜂巣炎、変形性関節症、急性腎障害、結腸腺癌、痔瘻、胆石症、腰椎骨折、心筋梗塞、腎結石症、手首関節骨折 各 2 例、大動脈弁閉鎖不全症、動静脈瘻、関節痛、心房細動、背部痛、基底細胞癌、膀胱脱、感染性滑液包炎、尿路結石、うっ血性心不全、頸動脈狭窄、胸部不快感、急性胆嚢炎、腎明細胞癌、クロストリジウム・ディフィシル感染、結腸癌、冠動脈狭窄、憩室炎、顔面浮腫、転倒、発熱性好中球減少症、胃腺腫、クロストリジウム菌性胃腸炎、胃腸出血、全身性強直性間代性発作、血尿、带状疱疹、高血糖、高トリグリセリド血症、感染性胸水、腸閉塞、虚血性脳卒中、肺膿瘍、メニエール病、遠隔転移を伴うカルチノイド腫瘍、肛門膿瘍、食道腺癌、卵巣嚢胞、副甲状腺過形成、骨盤内嚢胞、腹膜炎、扁桃周囲膿瘍、処置後出血、処置による気胸、前立腺癌、被殻出血、急性腎盂腎炎、発熱、腎膿瘍、肋骨骨折、仙腸骨炎、敗血症性肺塞栓症、皮下組織膿瘍、腱断裂、血栓性静脈炎、尿路障害、尿路感染、子宮平滑筋肉腫 各 1 例

MedDRA/J ver.22.1

²⁴⁾ 51 歳外国人男性。48 週の予定来院時、トロポニン値の上昇を伴う非 Q 波心筋梗塞が認められ入院。337 日目に心筋梗塞が悪化、342 日目に虚血性脳卒中が発現し、343 日目に死亡した。剖検により、心尖部の壁に血栓、大脳動脈内側枝の血栓塞栓症、脳梗塞及び脳浮腫等の合併症が認められた。虚血性脳卒中及び心筋梗塞はともに、治験薬と関連なしと判断された。

表 25 投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

投与群	事象名
プラセボ群 (133 例)	潰瘍性大腸炎 8 例、結核菌群検査陽性 6 例
100 mg 群 (157 例)	潰瘍性大腸炎 18 例、結核菌群検査陽性 6 例、潜伏結核 2 例、蜂巣炎、ALT 増加、AST 増加、慢性腎臓病、好中球減少症、乳頭状腎細胞癌、爪囲炎、眼窩周囲腫脹、形質細胞性骨髄腫、腎細胞癌、脊髄梗塞 各 1 例
200 mg 群 (871 例)	潰瘍性大腸炎 53 例、結核菌群検査陽性 17 例、潜伏結核 8 例、評価不能の検査 5 例、肺炎 4 例、貧血 3 例、蜂巣炎、結腸腺癌 各 2 例、ALT 増加、AST 増加、腹痛、副腎腺腫、肛門膿瘍、動物咬傷、関節痛、関節炎、基底細胞癌、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加、体温異常、感染性滑液包炎、うっ血性心不全、腎明細胞癌、結腸癌、大腸炎、結腸異形成、結膜炎、下痢、憩室炎、嚥下障害、発熱性好中球減少症、クロストリジウム菌性胃腸炎、胃腸出血、血尿、肝毒性、带状疱疹、低リン血症、感染性胸水、腸閉塞、白血球減少症、肝機能検査異常、肺膿瘍、遠隔転移を伴うカルチノイド腫瘍、心筋梗塞、食道腺癌、錯感覚、腹膜炎、扁桃周囲膿瘍、前立腺癌、発熱、直腸出血、皮下組織膿瘍、血栓性静脈炎、尿路感染、子宮平滑筋肉腫 各 1 例

MedDRA/J ver.22.1

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1 及び 7.R.1.2 の検討より、既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC 患者に対する本薬の一定の有効性は確認できたと考える。ただし、第 II/III 相試験の導入期コホート B で本薬の有効性が統計学的に検証されなかったことから、試験成績について適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.1.1 導入期について

7.R.1.1.1 主要評価項目等の結果について

第 II/III 相試験の導入期及び維持期の主要評価項目に用いている「EBS 寛解」は、UC の臨床評価において一般的に用いられている Mayo スコアを構成するサブスコアのうち、医師包括的評価を除いた内視鏡検査、直腸出血、排便回数により評価するものである。導入期コホート A（生物学的製剤未治療の UC 患者）及びコホート B（生物学的製剤既治療の UC 患者）において、主要評価項目である「10 週時点で EBS 寛解を達成した被験者の割合」は表 12 のとおりであり、コホート A ではプラセボ群と本薬 200 mg 群の間で統計学的有意差が認められたものの、コホート B ではプラセボ群 Non-dual refractory 除外集団と本薬 200 mg 群の間で統計学的有意差は認められなかった。また、コホート A 及び B において、プラセボ群と本薬 100 mg 群の間で統計学的有意差は認められなかった。全集団と日本人集団の主要評価項目の結果は表 26 及び表 27 のとおりであり、コホート A では全集団と日本人集団とで同様の傾向が認められたものの、コホート B の日本人集団では本薬各群はプラセボ群に比べて低い傾向が認められた。

表 26 10 週時点で EBS 寛解を達成した被験者の割合（第 II/III 相試験コホート A、NRI、FAS）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (137 例)	本薬 100 mg 群 (277 例)	本薬 200 mg 群 (245 例)	プラセボ群 (6 例)	本薬 100 mg 群 (16 例)	本薬 200 mg 群 (15 例)
EBS 寛解% (例数)	15.3 (21)	19.1 (53)	26.1 (64)	0.0 (0)	6.3 (1)	26.7 (4)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	-	3.8 [-4.3, 12.0]	10.8 [2.1, 19.5]	-	6.3 [-17.1, 29.6]	26.7 [-7.4, 60.7]

表 27 10 週時点で EBS 寛解を達成した被験者の割合 (第 II/III 相試験コホート B、NRI、FAS)

	全集団				日本人集団		
	プラセボ群 (142 例)	本薬 100 mg 群 (285 例)	プラセボ群 Non-dual refractory 除外集団 ^{a)} (128 例)	本薬 200 mg 群 (262 例)	プラセボ群 (14 例)	本薬 100 mg 群 (29 例)	本薬 200 mg 群 (29 例)
EBS 寛解% (例数)	4.2 (6)	9.5 (27)	4.7 (6)	11.5 (30)	7.1 (1)	6.9 (2)	3.4 (1)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	-	5.2 [-0.0, 10.5]	-	6.8 [0.9, 12.7]	-	-0.2 [-21.9, 21.4]	-3.7 [-24.0, 16.6]

a) コホート B では米国及び韓国人男性被験者で、dual refractory (TNF α 阻害剤及びベドリズマブの両剤で治療不成功) ではない被験者はプラセボ群又は本薬 100 mg 群のいずれかに 1:2 の比率でランダム割り付けされていたため、本薬 200 mg 群の有効性評価時には、プラセボ群から当該被験者を除いた集団 (Non-dual refractory 除外集団) にて評価を実施した。

申請者は、第 II/III 相試験の導入期コホート B の主要評価項目「10 週時点で EBS 寛解を達成した被験者の割合」でプラセボ群 Non-dual refractory 除外集団と本薬 200 mg 群との間に有意差が認められなかった理由、及び日本人集団において群間差の点推定値が本薬 200 mg 群よりもプラセボ群の方が大きくなった理由について、以下のように説明した。

導入期コホート B では、Mayo 内視鏡サブスコア 3 の被験者の割合が 77.8%であり、被験者のベースライン時の炎症は強く、治療が困難な集団であった。さらに、dual refractory の被験者の割合は 43.1%と比較的高く、コホート B は、UC 患者の中で難治性の集団と考えられた。したがって対象集団の難治性という特性が、当初の仮定よりも全体的に EBS 寛解率が低くなった要因と推測される。

なお、プラセボ群と本薬 200 mg 群の比較では、プラセボ群の EBS 寛解率がプラセボ群 Non-dual refractory 除外集団より僅かに低く、本薬 200 mg 群とプラセボ群に有意差が認められた (表 28)。

表 28 全集団における 10 週時点の EBS 寛解率
(第 II/III 相試験コホート B、NRI、FAS)

	プラセボ群 Non-dual refractory 除外集団 (128 例)	本薬 200 mg 群 (262 例)	プラセボ群 (142 例)	本薬 200 mg 群 (262 例)
EBS 寛解% (例数)	4.7 (6)	11.5 (30)	4.2 (6)	11.5 (30)
群間差 [95%信頼区間]	6.8 [0.9, 12.7]		7.2 [1.6, 12.8]	
p 値	0.0261		0.0103	

日本人集団において、EBS 寛解率の点推定値が、本薬各群よりもプラセボ群で大きくなった理由について、日本人被験者は、大部分 (84.7%) がベースラインでの内視鏡サブスコア 3 の被験者で、日本人集団が難治例であり、かつ被験者数は限られていたことから、内視鏡的改善を示すには十分ではなかった可能性が考えられる。

以上より、導入期コホート B で主要評価項目を達成しなかった要因として、試験集団の疾患活動性が高く難治であったことが各群のより低い EBS 寛解率に影響したと推定される。

7.R.1.1.2 主な副次評価項目について

申請者は、第 II/III 相試験の導入期の主な副次評価項目である 10 週時点の「MCS 寛解」、「内視鏡的寛解 (サブスコア 0)」及び「改変 MCS 寛解」の結果について、以下のように説明している。

導入期コホート A のプラセボ群と本薬 200 mg 群の主な副次評価項目の結果は表 29 のとおりであり、いずれの評価項目もプラセボ群に比べて本薬 200 mg 群で高い傾向が認められた。日本人集団においても、全集団と同様に、いずれの評価項目もプラセボ群に比べて本薬 200 mg 群で高い傾向が認められた。

表 29 本薬 200 mg 投与群の主な副次評価項目の結果
(第 II/III 相試験コホート A、10 週時、NRI、FAS)

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (137 例)	本薬 200 mg 群 (245 例)	群間差 [95%信頼区間]	プラセボ群 (6 例)	本薬 200 mg 群 (15 例)	群間差 [95%信頼区間]
MCS 寛解 ^{a)}	12.4% (17 例)	24.5% (60 例)	12.1 [3.8, 20.4]	0% (0 例)	26.7% (4 例)	26.7 [-7.4, 60.7]
内視鏡的寛解 (サブスコア 0)	3.6% (5 例)	12.2% (30 例)	8.6 [2.9, 14.3]	0% (0 例)	13.3% (2 例)	13.3 [-15.5, 42.2]
改変 MCS 寛解 ^{b)}	4.4% (6 例)	12.2% (30 例)	7.9 [1.9, 13.8]	0% (0 例)	13.3% (2 例)	13.3 [-15.5, 42.2]

a) 10 週時点で、Mayo スコアの合計が 2 以下で、いずれのサブスコアも 1 を超えなかった場合

b) 10 週時点で、直腸出血サブスコア、排便回数サブスコア及び PGA サブスコアが 0、かつ、内視鏡サブスコアが 0 又は 1 で、Mayo スコアの合計が 1 以下であった場合

導入期コホート B の主な副次評価項目の結果は表 30 のとおりであった。全集団において、いずれの副次評価項目もプラセボ群に比べて本薬 200 mg 群で高い傾向が認められた。

表 30 本薬 200 mg 投与群の主な副次評価項目の結果
(第 II/III 相試験コホート B、10 週時、NRI、FAS)

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (142 例)	本薬 200 mg 群 (262 例)	群間差 [95%信頼区間]	プラセボ群 (14 例)	本薬 200 mg 群 (29 例)	群間差 [95%信頼区間]
MCS 寛解 ^{a)}	4.2% (6 例)	9.5% (25 例)	5.3 [-0.1, 10.7]	7.1% (1 例)	3.4% (1 例)	-3.7 [-24.0, 16.6]
内視鏡的寛解 (サブスコア 0)	2.1% (3 例)	3.4% (9 例)	1.3 [-2.5, 5.1]	0% (0 例)	0% (0 例)	NA
改変 MCS 寛解 ^{b)}	2.1% (3 例)	3.8% (10 例)	1.7 [-2.2, 5.6]	7.1% (1 例)	3.4% (1 例)	-3.7 [-24.0, 16.6]

a) 10 週時点で、Mayo スコアの合計が 2 以下で、いずれのサブスコアも 1 を超えなかった場合

b) 10 週時点で、直腸出血サブスコア、排便回数サブスコア及び PGA サブスコアが 0、かつ、内視鏡サブスコアが 0 又は 1 で、Mayo スコアの合計が 1 以下であった場合

なお、維持期への移行基準の一つである「10 週時点で MCS 改善を達成した被験者の割合」は、コホート B の全集団及び日本人集団ともにプラセボ群に対し本薬 200 mg 群で高い傾向が認められた(表 31)。

表 31 10 週時点で MCS 改善を達成した被験者の割合 (第 II/III 相試験コホート B、NRI、FAS)

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 ^{a)} (128 例)	本薬 200 mg 群 (262 例)	プラセボ群 (14 例)	本薬 200 mg 群 (29 例)
MCS 改善% (例数)	18.0 (23)	53.1 (139)	14.3 (2)	62.1 (18)
群間差 [95%信頼区間]	35.1 [25.5, 44.7]		47.8 [17.0, 78.5]	

a) 全集団のプラセボ群では米国/韓国の dual refractory ではない男性被験者を除外

7.R.1.1.3 患者背景別の有効性について

申請者は、第 II/III 相試験の導入期コホート A 及び B の患者背景別の EBS 寛解率について、以下のよう

に説明している。
第 II/III 相試験の導入期のコホート A 及び B における主な患者背景別の、10 週時の EBS 寛解率は表 32 及び表 33 のとおりであり、いずれの部分集団でも本薬 200 mg 群ではプラセボ群と比較して EBS 寛解率が高い傾向が認められ、有効性に問題のある部分集団は認められなかった。

表 32 主な患者背景別の 10 週時点の EBS 寛解率 (第 II/III 相試験コホート A、FAS)

		プラセボ群 (137 例)	本薬 100 mg 群 (277 例)	本薬 200 mg 群 (245 例)
年齢	65 歳未満	15.5 (20/129)	18.8 (49/261)	26.1 (61/234)
	65 歳以上	12.5 (1/8)	25.0 (4/16)	27.3 (3/11)
性	男性	11.5 (10/87)	16.6 (26/157)	20.3 (25/123)
	女性	22.0 (11/50)	22.5 (27/120)	32.0 (39/122)
ベースライン時の 高感度 CRP 値	≤ 3 mg/L	19.7 (14/71)	20.4 (30/147)	36.0 (40/111)
	> 3 mg/L	10.6 (7/66)	17.7 (23/130)	17.9 (24/134)
ベースライン時の 便中カルプロテクチン値	≤ 250 µg/g	16.0 (4/25)	26.5 (13/49)	28.6 (10/35)
	> 250 µg/g	15.5 (17/110)	17.9 (40/223)	25.9 (53/205)
罹病期間	1 年未満	21.1 (4/19)	24.1 (7/29)	26.7 (4/15)
	1 年以上 3 年未満	10.5 (4/38)	20.7 (17/82)	24.7 (19/77)
	3 年以上 7 年未満	23.5 (8/34)	12.0 (9/75)	27.3 (15/55)
	7 年以上	10.9 (5/46)	22.0 (20/91)	26.5 (26/98)
ベースライン時の Mayo スコア	6 点以上 8 点以下	23.1 (15/65)	17.3 (23/133)	25.9 (30/116)
	9 点以上 12 点以下	8.3 (6/72)	20.8 (30/144)	26.4 (34/129)
ベースライン時のステロ イド使用	なし	16.8 (16/95)	18.3 (35/191)	23.4 (40/171)
	あり	11.9 (5/42)	20.9 (18/86)	32.4 (24/74)
ベースライン時の免 疫調節剤使用	なし	13.5 (13/96)	22.1 (43/195)	26.2 (45/172)
	あり	19.5 (8/41)	12.2 (10/82)	26.0 (19/73)

寛解率% (例数)

表 33 主な患者背景別の 10 週時点の EBS 寛解率 (第 II/III 相試験コホート B、FAS)

		プラセボ群 (142 例)	本薬 100 mg 群 (285 例)	本薬 200 mg 群 (262 例)
年齢	65 歳未満	3.9 (5/128)	10.2 (27/264)	11.5 (28/243)
	65 歳以上	7.1 (1/14)	0 (0/21)	10.5 (2/19)
性	男性	3.5 (3/86)	7.5 (14/186)	6.1 (9/148)
	女性	5.4 (3/56)	13.1 (13/99)	18.4 (21/114)
ベースライン時の高 感度 CRP 値	≤ 3 mg/L	4.9 (2/41)	15.1 (13/86)	14.3 (11/77)
	> 3 mg/L	4.0 (4/101)	7.0 (14/199)	10.3 (19/185)
ベースライン時の便中 カルプロテクチン値	≤ 250 µg/g	7.1 (1/14)	11.4 (4/35)	6.3 (2/32)
	> 250 µg/g	4.0 (5/125)	9.5 (23/243)	12.2 (27/222)
罹病期間	1 年未満	0 (0/1)	66.7 (2/3)	0 (0/1)
	1 年以上 3 年未満	0 (0/15)	10.8 (4/37)	17.9 (7/39)
	3 年以上 7 年未満	5.7 (3/53)	9.0 (8/89)	4.6 (4/87)
	7 年以上	4.1 (3/73)	8.4 (13/155)	14.1 (19/135)
ベースライン時の Mayo スコア	6 点以上 8 点未満	9.5 (4/42)	19.1 (13/68)	16.9 (12/71)
	9 点以上 12 点以下	2.0 (2/100)	6.5 (14/217)	9.4 (18/191)
ベースライン時のス テロイド使用	なし	5.0 (4/80)	9.1 (14/154)	12.9 (18/140)
	あり	3.2 (2/62)	9.9 (13/131)	9.8 (12/122)
ベースライン時の免 疫調節剤使用	なし	2.7 (3/110)	9.4 (21/223)	11.5 (23/200)
	あり	9.4 (3/32)	9.7 (6/62)	11.3 (7/62)
過去の生物学的製剤 の使用	あり (1 剤)	2.0 (1/49)	13.0 (13/100)	19.3 (16/83)
	あり (2 剤以上)	5.4 (5/93)	7.6 (14/185)	7.8 (14/179)

寛解率% (例数)

機構は、7.R.1.1.1~7.R.1.1.3 を踏まえ、導入期における本薬の有効性について以下のように考える。

第 II/III 相試験の生物学的製剤未治療の UC 患者を対象とした導入期コホート A において、主要評価項目である「10 週時点で EBS 寛解を達成した被験者の割合」について本薬 200 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された (表 12)。日本人集団においても、症例数は限られていることに留意する必要があるものの、本薬 200 mg 群ではプラセボ群よりも寛解率は高く、全集団の結果と矛盾する傾向は認められなかった (表 26)。また、主な副次評価項目及び患者背景別の有効性について特段問題は認められなかった (表 29 及び表 32)。

第 II/III 相試験の生物学的製剤既治療の UC 患者を対象とした導入期コホート B において、主要評価項目である「10 週時点で EBS 寛解を達成した被験者の割合」についてプラセボ群 Non-dual refractory 除外集団と本薬 200 mg 群の間に統計学的な有意差が認められなかった。この要因について、コホート B は、内視鏡サブスコアが 3 以上の患者の割合が 77.8%、及び 2 剤の生物学的製剤に治療抵抗性の患者の

割合が 43.1%と難治性の患者の割合が高い集団であったため、事前の仮定より全体的に有効性が低くなったとの申請者の説明は理解できる。導入期コホート B では、主要評価項目についてプラセボ群 Non-dual refractory 除外集団に対する本薬 200 mg 群の優越性は示されなかったものの、点推定値は本薬 200 mg 群の方が高く、10 週時の MCS 改善の割合は本薬 200 mg 群の方がプラセボ群より高い傾向があり（表 31）、一定の治療反応が認められていること、コホート B を含め、10 週時に治療反応が認められ維持期に移行した集団において、本薬の維持期の有効性が検証されたこと（7.R.1.2.3 参照）を踏まえると、生物学的製剤の治療歴がある患者においても、本薬の改善効果は期待でき、本薬を投与する意義はある。

日本人集団について、症例数は限られていることに留意する必要はあるものの、10 週時の MCS 改善の割合は本薬 200 mg 群の方がプラセボ群より高い傾向が認められ（表 31）、維持期の有効性について全集団と同様の傾向が認められたことから、日本人集団においても本薬の改善効果は期待でき、本薬を投与する意義はある。

ただし、添付文書において、第 II/III 相試験の導入期コホート B において主要評価項目ではプラセボ群 Non-dual refractory 除外集団と本薬 200 mg 群の間に統計学的な有意差が認められなかったことについて情報提供するとともに、本薬に対する治療反応が認められない場合には、治療法を再考するよう注意喚起する必要がある。

7.R.1.2 維持期について

7.R.1.2.1 主要評価項目について

申請者は、第 II/III 相試験の維持期の主要評価項目の結果について、以下のように説明している。

導入期コホート A 又は B の 10 週時点で改善が認められ、維持期に移行した UC 患者において、主要評価項目である「58 週時点で EBS 寛解を達成した被験者の割合」は、200 mg 継続群と 200 mg/プラセボ群との間及び 100 mg 継続群と 100 mg/プラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（表 13）。日本人集団について、主要評価項目である「58 週時点で EBS 寛解を達成した被験者の割合」は、200 mg 継続群及び 100 mg 継続群において、それぞれ対応するプラセボ群より高かった（表 34）。

表 34 58 週時点で EBS 寛解を達成した被験者の割合（第 II/III 相試験、NRI、FAS）

	全集団				日本人集団			
	100 mg/ プラセボ群 (89 例)	100 mg 継続群 (172 例)	200 mg/ プラセボ群 (98 例)	200 mg 継続群 (199 例)	100 mg/ プラセボ群 (6 例)	100 mg 継続群 (14 例)	200 mg/ プラセボ群 (9 例)	200 mg 継続群 (20 例)
EBS 寛解 % (例数)	13.5 (12)	23.8 (41)	11.2 (11)	37.2 (74)	16.7 (1)	21.4 (3)	0 (0)	25.0 (5)
群間差 [95%信頼区間]	10.4 [-0.0, 20.7]		26.0 [16.0, 35.9]		4.8 [-43.9, 53.4]		25.0 [-2.0, 52.0]	

以上より、UC 患者における本薬の維持効果は示され、日本人においても維持効果は期待できると考える。

7.R.1.2.2 主な副次評価項目について

申請者は、第 II/III 相試験の維持期の主な副次評価項目の結果について、以下のように説明している。

維持期の主な副次評価項目である、58 週時点での「6 カ月間のステロイドフリー EBS 寛解」、「持続的 EBS 寛解」、「MCS 寛解」、「内視鏡的寛解（サブスコア 0）」及び「改変 MCS 寛解」は、いずれも 200 mg/プラセボ群に比べて 200 mg 継続群で高い傾向が認められ、主要評価項目の結果と矛盾した傾向は認められなかった（表 35）。日本人集団においても、全集団と同様に、いずれの評価項目も 200 mg/

プラセボ群に比べて 200 mg 継続群で高い傾向が認められ、主要評価項目の結果と矛盾した傾向は認められなかった（表 35）。また、100 mg/プラセボ群と 100 mg 継続群との群間差についても、いずれの評価項目も主要評価項目の結果と矛盾した傾向は認められず、日本人集団においても全集団と同様の傾向であった（表 36）。

表 35 本薬 200 mg 投与群の主な副次評価項目の結果（第 II/III 相試験、58 週時、NRI、FAS）

	全集団			日本人集団		
	200 mg/ プラセボ群 (98 例)	200 mg 継続群 (199 例)	群間差 [95%信頼区間]	200 mg/ プラセボ群 (9 例)	200 mg 継続群 (20 例)	群間差 [95%信頼区間]
6 カ月間のステロイド フリーEBS 寛解	6.4% (3/47 例)	27.2% (25/92 例)	20.8 [7.7, 33.9]	0% (0/4 例)	11.1% (1/9 例)	11.1 [-27.5, 49.7]
持続的 EBS 寛解	5.1% (5/98 例)	18.1% (36/199 例)	13.0 [5.3, 20.6]	0% (0/9 例)	0% (0/20 例)	—
MCS 寛解 ^{a)}	9.2% (9/98 例)	34.7% (69/199 例)	25.5 [16.0, 35.0]	0% (0/9 例)	20.0% (4/20 例)	20.0 [-5.6, 45.6]
内視鏡的寛解 (サブスコア 0)	6.1% (6/98 例)	15.6% (31/199 例)	9.5 [1.8, 17.1]	0% (0/9 例)	5.0% (1/20 例)	5.0 [-12.6, 22.6]
改変 MCS 寛解 ^{b)}	6.1% (6/98 例)	22.1% (44/199 例)	16.0 [7.8, 24.2]	0% (0/9 例)	20.0% (4/20 例)	20.0 [-5.6, 45.6]

a) 58 週時点で、Mayo スコアの合計が 2 以下で、いずれのサブスコアも 1 を超えなかった場合

b) 58 週時点で、直腸出血サブスコア、排便回数サブスコア及び PGA サブスコアが 0、かつ、内視鏡サブスコアが 0 又は 1 で、Mayo スコアの合計が 1 以下であった場合

表 36 本薬 100 mg 投与群の主な副次評価項目の結果（第 II/III 相試験、58 週時、NRI、FAS）

	全集団			日本人集団		
	100 mg/ プラセボ群 (89 例)	100 mg 継続群 (172 例)	群間差 [95%信頼区間]	100 mg/ プラセボ群 (6 例)	100 mg 継続群 (14 例)	群間差 [95%信頼区間]
6 カ月間のステロイド フリーEBS 寛解	5.4% (2/37 例)	13.6% (11/81 例)	8.2 [-4.2, 20.6]	0% (0/1 例)	33.3% (2/6 例)	33.3 [-62.7, 100.0]
持続的 EBS 寛解	7.9% (7/89 例)	8.7% (15/172 例)	0.9 [-7.0, 8.7]	0% (0/6 例)	0% (0/14 例)	—
MCS 寛解 ^{a)}	13.5% (12/89 例)	22.7% (39/172 例)	9.2 [-1.1, 19.5]	16.7% (1/6 例)	21.4% (3/14 例)	4.8 [-43.9, 53.4]
内視鏡的寛解 (サブスコア 0)	7.9% (7/89 例)	13.4% (23/172 例)	5.5 [-2.9, 13.9]	0% (0/6 例)	14.3% (2/14 例)	14.3 [-15.9, 44.5]
改変 MCS 寛解 ^{b)}	7.9% (7/89 例)	12.2% (21/172 例)	4.3 [-3.9, 12.6]	0% (0/6 例)	7.1% (1/14 例)	7.1 [-18.3, 32.5]

a) 58 週時点で、Mayo スコアの合計が 2 以下で、いずれのサブスコアも 1 を超えなかった場合

b) 58 週時点で、直腸出血サブスコア、排便回数サブスコア及び PGA サブスコアが 0、かつ、内視鏡サブスコアが 0 又は 1 で、Mayo スコアの合計が 1 以下であった場合

7.R.1.2.3 患者背景別の有効性について

申請者は、第 II/III 相試験の維持期の患者背景別の EBS 寛解率について、以下のように説明している。

維持期における主な患者背景別の「58 週時の EBS 寛解率」は表 37 のとおりであり、いずれの部分集団でも 200 mg 継続群及び 100 mg 継続群は、それぞれ 200 mg/プラセボ群及び 100 mg/プラセボ群と比較して寛解率が高い傾向が認められ、有効性に問題のある部分集団は認められなかった。

表 37 主な患者背景別の 58 週時点の EBS 寛解率 (第 II/III 相試験、NRI、FAS)

		100 mg/プラセボ群 (89 例)	100 mg 継続群 (172 例)	200 mg/プラセボ群 (98 例)	200 mg 継続群 (199 例)
年齢	65 歳未満	14.6 (12/82)	23.2 (39/168)	11.7 (11/94)	36.4 (67/184)
	65 歳以上	0 (0/7)	50.0 (2/4)	0 (0/4)	46.7 (7/15)
性	男性	8.3 (4/48)	25.3 (24/95)	12.5 (6/48)	33.3 (31/93)
	女性	19.5 (8/41)	22.1 (17/77)	10.0 (5/50)	40.6 (43/106)
ベースライン時の 高感度 CRP 値	≤ 3 mg/L	21.1 (8/38)	27.0 (24/89)	8.1 (3/37)	42.0 (37/88)
	> 3 mg/L	7.8 (4/51)	20.5 (17/83)	13.1 (8/61)	33.3 (37/111)
ベースライン時の 便中カルプロテクチン値	≤ 250 µg/g	14.3 (2/14)	21.2 (7/33)	7.1 (1/14)	33.3 (8/24)
	> 250 µg/g	13.9 (10/72)	24.8 (34/137)	12.0 (10/83)	36.5 (62/170)
罹病期間	1 年未満	20.0 (1/5)	28.6 (4/14)	0 (0)	54.5 (6/11)
	1 年以上 3 年未満	20.8 (5/24)	30.6 (11/36)	12.5 (3/24)	34.1 (15/44)
	3 年以上 7 年未満	7.4 (2/27)	28.6 (12/42)	7.1 (2/28)	35.3 (18/51)
	7 年以上	12.1 (4/33)	17.7 (14/79)	13.0 (6/46)	37.6 (35/93)
ベースライン時の Mayo スコア	6 点以上 8 点以下	20.7 (6/29)	26.2 (16/61)	14.3 (5/35)	45.9 (34/74)
	9 点以上 12 点以下	10.0 (6/60)	22.5 (25/111)	9.5 (6/63)	32.0 (40/125)
導入期のコホート	A (生物学的製剤未治療)	16.7 (9/54)	26.7 (28/105)	16.7 (9/54)	48.6 (52/107)
	B (生物学的製剤既治療)	8.6 (3/35)	19.4 (13/67)	4.5 (2/44)	23.9 (22/92)
ベースライン時の ステロイド使用	なし	18.5 (10/54)	32.0 (31/97)	13.8 (8/58)	38.8 (47/121)
	あり	5.7 (2/35)	13.3 (10/75)	7.5 (3/40)	34.6 (27/78)
ベースライン時の 免疫調節剤使用	なし	13.6 (9/66)	22.3 (29/130)	11.3 (8/71)	36.3 (53/146)
	あり	13.0 (3/23)	28.6 (12/42)	11.1 (3/27)	39.6 (21/53)
抗 TNF 製剤による 前治療歴	なし	15.3 (9/59)	26.6 (29/109)	16.1 (9/56)	47.4 (55/116)
	あり	10.0 (3/30)	19.0 (12/63)	4.8 (2/42)	22.9 (19/83)
抗 TNF 製剤に対する 治療不成功歴	なし	14.8 (9/61)	25.2 (29/115)	15.0 (9/60)	46.0 (57/124)
	あり	10.7 (3/28)	21.1 (12/57)	5.3 (2/38)	22.7 (17/75)
ベドリズマブによる 前治療歴	なし	14.9 (11/74)	26.2 (37/141)	13.3 (10/75)	40.4 (61/151)
	あり	6.7 (1/15)	12.9 (4/31)	4.3 (1/23)	27.1 (13/48)
ベドリズマブに対する 治療不成功歴	なし	14.5 (11/76)	25.5 (37/145)	14.3 (11/77)	39.6 (63/159)
	あり	7.7 (1/13)	14.8 (4/27)	0 (0/21)	27.5 (11/40)
抗 TNF 製剤及び ベドリズマブの両剤で 治療不成功歴	なし	14.1 (11/78)	25.7 (39/152)	13.9 (11/79)	39.3 (66/168)
	あり	9.1 (1/11)	10.0 (2/20)	0 (0/19)	25.8 (8/31)

寛解率% (例数)

機構は、7.R.1.2.1~7.R.1.2.3 を踏まえ、維持期における本薬の有効性について以下のように考える。

第 II/III 相試験の維持期において、主要評価項目である「58 週時点で EBS 寛解を達成した被験者の割合」について 200 mg 継続群の 200 mg/プラセボ群に対する優越性が示された。日本人集団においても、症例数は限られていることに留意する必要があるものの、200 mg 継続群は 200 mg/プラセボ群よりも寛解率は高く、全集団の結果と矛盾する傾向は認められなかった (表 34)。また、主な副次評価項目及び患者背景別の 200 mg 継続群の有効性について特段問題は認められなかった (表 35 及び表 37)。以上より、UC 患者における本薬 200 mg の維持効果は示され、日本人集団についても有効性は期待できる。

100 mg 継続群について、EBS 寛解率は 200 mg 継続群と比較してやや低いものの、100 mg/プラセボ群に対し統計学的に有意差が認められた。日本人集団について、症例数は限られていることに留意する必要があるものの、100 mg 継続群は 100 mg/プラセボ群よりも寛解率は高く、全集団の結果と矛盾する傾向は認められなかった (表 34)。また、主な副次評価項目及び患者背景別の有効性について特段問題は認められなかった (表 36 及び表 37)。以上より、UC 患者における本薬 100 mg の一定の維持効果は示され、日本人集団についても有効性は期待できる。

7.R.2 安全性について

機構は、本薬の安全性を評価する上で、第 II/III 相試験の導入期と維持期に分けて本薬各群とプラセボ群を比較して検討し、一部の検討については長期継続投与試験も合わせて確認した。

機構は、7.R.2.1～7.R.2.5 の検討から、第 II/III 相試験及び長期継続投与試験で認められた事象はいずれも、本邦における本薬の RA に関する現行の添付文書で注意喚起されている事象であり、既承認の効能・効果と比較して UC において安全性プロファイルが大きく異なる傾向は認められておらず、UC の治療経験と本薬について十分な知識を有する医師が使用することを前提とすれば、本薬の安全性に大きな懸念はないと考える。ただし、第 II/III 相試験及び長期継続投与試験で検討された日本人 UC 患者の症例数は限られていたことから、製造販売後調査等において本薬の安全性情報を収集する必要がある。

7.R.2.1 有害事象の発現状況の概要について

申請者は、UC を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況の概要について、以下のように説明した。

導入期の安全性について、第 II/III 相試験の初回投与から 11 週までに認められた有害事象の発現状況の概要を表 38 に示した。第 II/III 相試験コホート A 及び B の安全性解析対象集団において、プラセボ群に比べて本薬各群で有害事象及び副作用が多い傾向は認められず、本薬 100 mg 群と 200 mg 群との比較では発現状況は同様であった。重篤な有害事象及び副作用についても本薬各群の方がプラセボ群より多い傾向は認められなかった（表 38）。第 II/III 相試験コホート A 及び B の日本人集団においても、全集団と比較して問題となる傾向は認められなかった（表 38）。

表 38 導入期における有害事象の概要（第 II/III 相試験コホート A 及び B の併合；安全性解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (279 例)	本薬 100 mg 群 (562 例)	本薬 200 mg 群 (507 例)	プラセボ群 (20 例)	本薬 100 mg 群 (45 例)	本薬 200 mg 群 (44 例)
全有害事象	56.3 (157)	50.4 (283)	53.6 (272)	55.0 (11)	51.1 (23)	54.5 (24)
全副作用	12.9 (36)	11.7 (66)	17.0 (86)	15.0 (3)	13.3 (6)	22.7 (10)
重篤な有害事象	4.7 (13)	5.0 (28)	4.3 (22)	15.0 (3)	4.4 (2)	2.3 (1)
重篤な副作用	1.1 (3)	0.5 (3)	0.8 (4)	0	0	0
投与中止に至った有害事象	5.0 (14)	3.6 (20)	4.5 (23)	15.0 (3)	2.2 (1)	2.3 (1)
死亡	0	0	0	0	0	0

発現割合% (例数)

維持期の安全性について、第 II/III 相試験における全集団及び日本人集団の有害事象の発現状況の概要を表 39 及び表 40 に示した。200 mg/プラセボ群と 200 mg 継続群、又は 100 mg/プラセボ群と 100 mg 継続群を比較して、臨床問題となる傾向は認められず、100 mg 継続群と 200 mg 継続群との比較では発現状況は同様であった。死亡は 200 mg 継続群で 2 例（左室不全²⁰⁾ 及び喘息²¹⁾）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。日本人集団について、症例数は限られていることに留意する必要はあるものの、全集団と比較して臨床問題となる傾向は認められなかった。

表 39 維持期の全集団における有害事象の概要（第 II/III 相試験、安全性解析対象集団）

	プラセボ継続群 (93 例)	100 mg/プラセボ群 (91 例)	100 mg 継続群 (179 例)	200 mg/プラセボ群 (99 例)	200 mg 継続群 (202 例)
全有害事象	61.3 (57)	65.9 (60)	60.3 (108)	59.6 (59)	66.8 (135)
全副作用	14.0 (13)	9.9 (9)	12.3 (22)	9.1 (9)	16.8 (34)
重篤な有害事象	4.3 (4)	7.7 (7)	4.5 (8)	0	4.5 (9)
重篤な副作用	0	1.1 (1)	1.7 (3)	0	0
投与中止に至った有害事象	3.2 (3)	4.4 (4)	5.6 (10)	2.0 (2)	3.5 (7)
死亡	0	0	0	0	1.0 (2)

発現割合% (例数)

表 40 維持期の日本人集団における有害事象の概要 (第 II/III 相試験、安全性解析対象集団)

	プラセボ継続群 (5 例)	100 mg/プラセボ群 (6 例)	100 mg 継続群 (14 例)	200 mg/プラセボ群 (9 例)	200 mg 継続群 (20 例)
全有害事象	100 (5)	66.7 (4)	71.4 (10)	77.8 (7)	80.0 (16)
全副作用	0	16.7 (1)	21.4 (3)	11.1 (1)	20.0 (4)
重篤な有害事象	0	16.7 (1)	7.1 (1)	0	5.0 (1)
重篤な副作用	0	16.7 (1)	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	14.3 (2)	0	0
死亡	0	0	0	0	0

発現割合% (例数)

機構は、有害事象の発現状況について、本薬各群はプラセボ群と比較して臨床的に特段問題となる傾向は認められていないこと、本薬 100 mg 継続群と 200 mg 継続群の発現状況に特段の差異は認められていないこと、また、日本人集団において全集団と比較して問題となる傾向はないことを確認した。

7.R.2.2 投与期間別の安全性について

投与期間別の安全性について、申請者は以下のように説明した。

第 II/III 相試験の維持期について、本薬各継続群の投与期間別の有害事象の発現割合は表 41 のとおりであった。いずれの本薬群においても、投与期間の違いにより有害事象の発現状況が異なることはなかった。

表 41 維持期の本薬各継続群における投与期間別の有害事象の発現状況 (第 II/III 相試験、安全性解析対象集団)

	100 mg 継続群						200 mg 継続群					
	11~20 週 (179 例)	21~30 週 (150 例)	31~40 週 (128 例)	41~50 週 (120 例)	51 週以降 (108 例)	全期間 (179 例)	11~20 週 (202 例)	21~30 週 (184 例)	31~40 週 (166 例)	41~50 週 (160 例)	51 週以降 (154 例)	全期間 (202 例)
全有害事象	37.4 (67)	24.7 (37)	21.9 (28)	25.8 (31)	19.4 (21)	59.8 (107)	38.1 (77)	29.9 (55)	25.9 (43)	38.1 (61)	15.6 (24)	66.3 (134)
全副作用	6.7 (12)	2.7 (4)	1.6 (2)	3.3 (4)	2.8 (3)	12.3 (22)	7.9 (16)	5.4 (10)	3.6 (6)	6.3 (10)	3.2 (5)	16.8 (34)
重篤な有害事象	1.1 (2)	2.7 (4)	0	1.7 (2)	1.9 (2)	4.5 (8)	1.0 (2)	1.6 (3)	0.6 (1)	1.3 (2)	0.6 (1)	4.5 (9)
重篤な副作用	1.1 (2)	0.7 (1)	0	0.8 (1)	0.9 (1)	1.7 (3)	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1.7 (3)	2.7 (4)	0.8 (1)	0.8 (1)	3.7 (4)	7.3 (13)	0	2.2 (4)	0.6 (1)	1.3 (2)	0.6 (1)	4.0 (8)
感染症	9.5 (17)	7.3 (11)	8.6 (11)	8.3 (10)	7.4 (8)	25.7 (46)	13.9 (28)	10.9 (20)	10.2 (17)	14.4 (23)	5.8 (9)	35.1 (71)
重篤な感染症	0.6 (1)	0	0	0.8 (1)	0.9 (1)	1.7 (3)	0	0.5 (1)	0	0.6 (1)	0	1.0 (2)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0.5 (1)	0	0	0.6 (1)	1.0 (2)
全期間に 5%以上認められた有害事象												
潰瘍性大腸炎	3.9 (7)	5.3 (8)	1.6 (2)	1.7 (2)	0	10.6 (19)	4.5 (9)	3.8 (7)	1.2 (2)	1.9 (3)	1.3 (2)	10.4 (21)
上咽頭炎	2.8 (5)	3.3 (5)	0.8 (1)	2.5 (3)	0.9 (1)	6.7 (12)	4.5 (9)	3.3 (6)	1.8 (3)	3.8 (6)	0.6 (1)	10.9 (22)
頭痛	2.8 (5)	1.3 (2)	1.6 (2)	0.8 (1)	0	5.6 (10)	1.0 (2)	2.2 (4)	0	1.3 (2)	0	3.5 (7)
上気道感染	0.6 (1)	1.3 (2)	3.9 (5)	0	0	3.4 (6)	1.0 (2)	1.6 (3)	2.4 (4)	1.3 (2)	0.6 (1)	5.4 (11)

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.22.1

機構は、第 II/III 相試験の維持期において、いずれの本薬継続投与群についても各投与期間を通して有害事象の発現状況に大きな変化はなく、長期投与により安全性が異なることを確認した。

7.R.2.3 注目すべき有害事象について

申請者は、本薬の非臨床データ及び UC と RA の臨床試験成績に基づき、本薬で特に注目すべき有害事象として、感染症、悪性腫瘍、血栓塞栓症イベント、消化管穿孔の発現状況について検討し、以下のとおり説明している。

7.R.2.3.1 感染症について

7.R.2.3.1.1 感染症の発現状況について

申請者は、UC 患者における感染症²⁵⁾ の発現状況について、以下のように説明している。

第 II/III 相試験の導入期コホート A 及び B の併合解析において、感染症の発現は、表 42 のとおりであった。全集団及び日本人集団において、全ての感染症の発現割合は投与群間で類似していた。重篤な感染症及び日和見感染²⁶⁾ の発現は、表 43 のとおりであり、全集団において重篤な感染症の発現割合は低く、日本人集団では重篤な感染症は認められなかった。日和見感染の発現は、全集団において本薬 200 mg 群で 1 例に認められ、重症度は Grade 1 で転帰は回復であった。日本人集団では日和見感染は認められなかった。

表 42 導入期における感染症の発現状況の要約
(第 II/III 相試験コホート A 及び B の併合；安全性解析対象集団)

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (279 例)	本薬 100 mg 群 (562 例)	本薬 200 mg 群 (507 例)	プラセボ群 (20 例)	本薬 100 mg 群 (45 例)	本薬 200 mg 群 (44 例)
全ての感染症	14.0 (39)	14.6 (82)	18.1 (92)	15.0 (3)	15.6 (7)	18.2 (8)
重篤な感染症	1.1 (3)	1.1 (6)	0.6 (3)	0	0	0
日和見感染	0	0	0.2 (1)	0	0	0

発現割合% (例数)
MedDRA/J ver.22.1

表 43 導入期における重篤な感染症及び日和見感染の発現状況の要約
(第 II/III 相試験コホート A 及び B の併合；安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (279 例)	本薬 100 mg 群 (562 例)	本薬 200 mg 群 (507 例)
重篤な感染症			
ウイルス性胃腸炎	0.4 (1)	0	0.2 (1)
クロストリジウム・ ディフィシル感染	0	0	0.2 (1)
デング熱	0	0	0.2 (1)
敗血症	0	0.4 (2)	0
肛門膿瘍	0	0.2 (1)	0
虫垂炎	0	0.2 (1)	0
胃腸炎	0	0.2 (1)	0
ブドウ球菌感染	0	0.2 (1)	0
カンピロバクター 胃腸炎	0.4 (1)	0	0
蜂巣炎	0.4 (1)	0	0
骨髄炎	0.4 (1)	0	0
日和見感染			
食道カンジダ症	0	0	0.2 (1)

発現割合% (例数)
MedDRA/J ver.22.1

第 II/III 相試験の維持期において、全集団及び日本人集団の感染症の発現状況はそれぞれ表 44 及び表 45 のとおりであった。全集団及び日本人集団において、全ての感染症の発現割合は投与群間で類似していた。これらの感染症の大部分は非重篤であり、重症度は Grade 1 又は 2 であった。重篤な感染症の発

²⁵⁾ 「感染症および寄生虫症」 (SOC) に分類される有害事象と定義。

²⁶⁾ 「感染症および寄生虫症」 (SOC) に分類される有害事象のうち、サイトメガロウイルス感染、ヘルペス性大腸炎、カンジダ症等の特定の PT を含む有害事象

現状況は、表 46 のとおりであり、全集団において重篤な感染症の発現割合は低く、日本人集団では重篤な感染症は認められなかった。日和見感染は、全集団及び日本人集団において認められなかった（表 44 及び表 45）。

表 44 維持期の全集団における感染症の発現状況の要約（第 II/III 相試験；安全性解析対象集団）

	プラセボ継続群 (93 例)	100 mg/プラセボ群 (91 例)	100 mg 継続群 (179 例)	200 mg/プラセボ群 (99 例)	200 mg 継続群 (202 例)
全ての感染症	22.6 (21)	29.7 (27)	25.7 (46)	25.3 (25)	35.1 (71)
重篤な感染症	1.1 (1)	2.2 (2)	1.7 (3)	0	1.0 (2)
日和見感染	0	0	0	0	0

発現割合% (例数)
MedDRA/J ver.22.1

表 45 維持期の日本人集団における感染症の発現状況の要約（第 II/III 相試験；安全性解析対象集団）

	プラセボ継続群 (5 例)	100 mg/プラセボ群 (6 例)	100 mg 継続群 (14 例)	200 mg/プラセボ群 (9 例)	200 mg 継続群 (20 例)
全ての感染症	80.0 (4)	33.3 (2)	42.9 (6)	33.3 (3)	50.0 (10)
重篤な感染症	0	0	0	0	0
日和見感染	0	0	0	0	0

発現割合% (例数)
MedDRA/J ver.22.1

表 46 維持期の全集団における重篤な感染症の発現状況の要約（第 II/III 相試験；安全性解析対象集団）

	プラセボ継続群 (93 例)	100 mg/プラセボ群 (91 例)	100 mg 継続群 (179 例)	200 mg/プラセボ群 (99 例)	200 mg 継続群 (202 例)
虫垂炎	0	0	1.1 (2)	0	0.5 (1)
憩室炎	0	0	0	0	0.5 (1)
蜂巣炎	0	0	0.6 (1)	0	0
爪囲炎	0	0	0.6 (1)	0	0
急性 B 型肝炎	0	1.1 (1)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	1.1 (1)	0	0	0
肺炎	1.1 (1)	0	0	0	0

発現割合% (例数)
MedDRA/J ver.22.1

以上より、導入期及び維持期のいずれにおいても、全ての感染症、重篤な感染症及び日和見感染の発現割合は本薬を投与された被験者とプラセボを投与された被験者で同程度であり、感染症の発現割合が本薬 200 mg 群又は本薬 100 mg 群でプラセボ群と比較して増加する傾向は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

感染症の発現状況について、第 II/III 相試験において本薬各群とプラセボ群を比較して臨床的に問題となるような違いはないことを確認した。日本人集団についても全集団に比べて特に問題となる傾向は認められなかった。ただし、本薬の免疫抑制作用により感染のリスクを増大させる可能性があることから、既承認効能である RA と同様に、UC においても引き続き添付文書において感染症について注意喚起する必要がある。なお、带状疱疹については、7.R.2.3.1.2 で別途検討する。

7.R.2.3.1.2 带状疱疹の発現状況について

申請者は、既承認効能の RA で注意喚起されている带状疱疹関連事象²⁷⁾ の発現状況について、以下のように説明している。

²⁷⁾ 以下の事象が該当した。播種性水痘带状疱疹ワクチンウイルス感染、眼带状疱疹、带状疱疹性咽頭炎、耳带状疱疹、带状疱疹性壊死性網膜症、带状疱疹性髄膜神経根炎、带状疱疹性髄膜脊髄炎、带状疱疹性髄膜脳炎、带状疱疹性髄膜炎、神経合併症を伴う带状疱疹感染、播種性带状疱疹、皮膚播種性带状疱疹、水痘带状疱疹性胃炎、水痘带状疱疹性食道炎、水痘带状疱疹性肺炎、水痘带状疱疹ウイルス感染、带状疱疹、陰部带状疱疹

第 II/III 相試験の導入期コホート A 及び B の併合解析において、帯状疱疹関連事象の発現状況は、表 47 のとおりであり、全集団では本薬 200 mg 群の 3 例及び本薬 100 mg 群の 1 例で、帯状疱疹が発現した。いずれも非重篤であり、合併症を伴わず、重症度は Grade 1 又は 2 であった。日本人集団では、本薬 200 mg 群の 1 例で帯状疱疹が発現し、非重篤で重症度は Grade 2 であった。

表 47 導入期における帯状疱疹関連事象の発現状況の要約
(第 II/III 相試験コホート A 及び B の併合；安全性解析対象集団)

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (279 例)	本薬 100 mg 群 (562 例)	本薬 200 mg 群 (507 例)	プラセボ群 (20 例)	本薬 100 mg 群 (45 例)	本薬 200 mg 群 (44 例)
帯状疱疹	0	0.2 (1)	0.6 (3)	0	0	2.3 (1)

発現割合% (例数)
MedDRA/J ver.22.1

第 II/III 相試験の維持期において、帯状疱疹関連事象の発現状況は、表 48 のとおりであり、全集団では 200 mg 継続群の 1 例及び 100 mg/プラセボ群の 1 例で、帯状疱疹が発現した。いずれも非重篤であり、合併症を伴わず、重症度は Grade 2 であった。日本人集団では、200 mg 継続群の 1 例で帯状疱疹が発現し、非重篤で重症度は Grade 2 であった (表 49)。

表 48 維持期の全集団における帯状疱疹関連事象の発現状況の要約 (第 II/III 相試験；安全性解析対象集団)

	プラセボ継続群 (93 例)	100 mg/プラセボ群 (91 例)	100 mg 継続群 (179 例)	200 mg/プラセボ群 (99 例)	200 mg 継続群 (202 例)
帯状疱疹	0	1.1 (1)	0	0	0.5 (1)

発現割合% (例数)
MedDRA/J ver.22.1

表 49 維持期の日本人集団における帯状疱疹関連事象の発現状況の要約 (第 II/III 相試験；安全性解析対象集団)

	プラセボ継続群 (5 例)	100 mg/プラセボ群 (6 例)	100 mg 継続群 (14 例)	200 mg/プラセボ群 (9 例)	200 mg 継続群 (20 例)
帯状疱疹	0	0	0	0	5.0 (1)

発現割合% (例数)
MedDRA/J ver.22.1

以上より、第 II/III 相試験成績からは、帯状疱疹の発現割合が、本薬各群でプラセボ群と比較して高くなる結果は認められなかった。また、報告された帯状疱疹はいずれも非重篤で、合併症を伴わず、重症度は Grade 1 又は 2 であった。

機構は、以下のように考える。

第 II/III 相試験では帯状疱疹について、現時点では臨床上大きな問題は認められていない。しかしながら、本薬 200 mg 群では帯状疱疹の発現がやや多い傾向が示唆されていることから、既承認効能である RA と同様に、UC においても帯状疱疹の発現について添付文書における注意喚起が必要である。

7.R.2.3.2 悪性腫瘍について

申請者は、UC 患者における悪性腫瘍の発現状況について、以下のように説明している。

第 II/III 相試験の導入期コホート A 及び B の併合解析における悪性腫瘍の発現状況は、表 50 のとおりであった。非黒色腫皮膚癌 (NMSC²⁸⁾) を除く悪性腫瘍²⁹⁾ について、全集団では乳癌が本薬 200 mg 群で 1 例及び結腸癌が本薬 100 mg 群で 1 例発現し、NMSC を除く悪性腫瘍の発現割合は低かった。日本

²⁸⁾ 「悪性皮膚腫瘍 (SMQ)」に属する PT のうち、NMSC に該当する有害事象。

²⁹⁾ 「悪性腫瘍 (SMQ)」(sub-SMQ「血液学的悪性腫瘍 (SMQ)」、「非血液学的悪性腫瘍 (SMQ)」をいずれも含む) 又は「悪性リンパ腫 (SMQ)」に属する PT、「詳細不明の腫瘍 (SMQ)」及び「血液の前癌状態 (SMQ)」に属する特定の PT、並びに「良性、悪性および詳細不明の新生物」(SOC) に属するその他の特定の PT のうち、NMSC に該当しない有害事象。

人集団において結腸癌が本薬 100 mg 群で 1 例発現した。

また、NMSC について、全集団において NMSC が本薬 200 mg 群の 2 例（基底細胞癌 1 例及びポーエン病 1 例）及びプラセボ群の 1 例（基底細胞癌）で発現し、NMSC の発現割合は低かった。日本人集団において NMSC は認めなかった。

表 50 導入期における悪性腫瘍の発現状況の要約
(第 II/III 相試験コホート A 及び B の併合；安全性解析対象集団)

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (279 例)	本薬 100 mg 群 (562 例)	本薬 200 mg 群 (507 例)	プラセボ群 (20 例)	本薬 100 mg 群 (45 例)	本薬 200 mg 群 (44 例)
NMSC を除く悪性腫瘍						
全事象	0	0.2 (1)	0.2 (1)	0	2.2 (1)	0
乳癌	0	0	0.2 (1)	0	0	0
結腸癌	0	0.2 (1)	0	0	2.2 (1)	0
NMSC						
全事象	0.4 (1)	0	0.4 (2)	0	0	0
基底細胞癌	0.4 (1)	0	0.2 (1)	0	0	0
ポーエン病	0	0	0.2 (1)	0	0	0

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.22.1

第 II/III 相試験の維持期について、悪性腫瘍の発現状況は、表 51 のとおりであった。NMSC を除く悪性腫瘍について、全集団では、Grade 3 の悪性黒色腫が 200 mg 継続群の 1 例及び Grade 3 の結腸癌が 100 mg 継続群の 1 例で発現し、NMSC を除く悪性腫瘍の発現割合は低かった。日本人集団で結腸癌が 100 mg 継続群の 1 例に発現した。当該被験者は、導入期に結腸癌が発現した日本人被験者と同一であった。

また、NMSC について、全集団では、NMSC が 100 mg 継続群の 1 例（基底細胞癌）で発現したのみであった。日本人集団において NMSC は認められなかった。

表 51 維持期の全集団における悪性腫瘍の発現状況の要約 (第 II/III 相試験；安全性解析対象集団)

	プラセボ継続群 (93 例)	100 mg/プラセボ群 (91 例)	100 mg 継続群 (179 例)	200 mg/プラセボ群 (99 例)	200 mg 継続群 (202 例)
NMSC を除く悪性腫瘍					
全事象	0	0	0.6 (1)	0	0.5 (1)
結腸癌	0	0	0.6 (1)	0	0
悪性黒色腫	0	0	0	0	0.5 (1)
NMSC					
全事象	0	0	0.6 (1)	0	0
基底細胞癌	0	0	0.6 (1)	0	0

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.22.1

より長期間での悪性腫瘍の発現状況について、第 II/III 相試験及び長期継続投与試験の併合解析で確認した (表 52)。NMSC を除く悪性腫瘍について、全集団では、発現率はいずれの群においても低かった。日本人集団においては、第 II/III 相試験の導入期及び維持期で報告された 100 mg 群の結腸癌 1 例のみであった。

また、NMSC について、全集団では発現率はいずれの群においても低かった。日本人集団において NMSC は認められなかった。

表 52 第 II/III 相試験及び長期継続投与試験の併合解析データにおける
悪性腫瘍の発現状況の要約 (安全性解析対象集団)

	全集団		
	プラセボ群 (469 例) (324.7 患者年)	本薬 100 mg 群 (583 例) (370.7 患者年)	本薬 200 mg 群 (971 例) (1233.9 患者年)
NMSC を除く悪性腫瘍			
全事象	0	5 (1.3)	10 (0.8)
結腸腺癌	0	0	2 (0.2)
結腸癌	0	2 (0.5)	1 (0.1)
乳癌	0	0	1 (0.1)
腎明細胞癌	0	0	1 (0.1)
悪性黒色腫	0	0	1 (0.1)
遠隔転移を伴うカルチノイド腫瘍	0	0	1 (0.1)
食道腺癌	0	0	1 (0.1)
前立腺癌	0	0	1 (0.1)
子宮平滑筋肉腫	0	0	1 (0.1)
乳頭状腎細胞癌	0	1 (0.3)	0
形質細胞性骨髄腫	0	1 (0.3)	0
腎細胞癌	0	1 (0.3)	0
NMSC			
全事象	1 (0.3)	3 (0.8)	8 (0.6)
基底細胞癌	1 (0.3)	2 (0.5)	7 (0.6)
ボーエン病	0	0	1 (0.1)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (0.3)	0

イベント数 (100 患者年当たりのイベント)、MedDRA/J ver.22.1

長期継続投与試験までで各被験者の投与期間が異なること、1 被験者が第 II/III 相試験導入期、同試験維持期、長期継続投与試験を通じて投与される治験薬 (プラセボ、本薬 100 mg 又は 200 mg) が一定でないことから、有害事象の発現状況を 100 患者年あたりのイベント発現率として算出。

機構は、以下のように考える。

悪性腫瘍の発現状況について、第 II/III 相試験及び長期継続投与試験の併合解析において本薬群で悪性腫瘍の発現は認められたが、特定の悪性腫瘍が多く発現する傾向は認められなかった。現時点では悪性腫瘍と本薬との関連性は明確ではないものの、既承認効能である RA では添付文書で注意喚起されているように、UC においても同様に添付文書における注意喚起が必要である。

7.R.2.3.3 血栓塞栓症イベントについて

既承認の他の JAK 阻害剤において静脈血栓塞栓症のリスクが高まることが報告されており、心血管系事象のリスク因子を有する RA 患者への投与により肺塞栓症や静脈血栓塞栓症のリスク及び死亡リスクが高い傾向が指摘されている。

申請者は、UC 患者における静脈血栓塞栓症を含む血栓塞栓症イベント³⁰⁾の発現状況について、以下のように説明している。

第 II/III 相試験の導入期コホート A 及び B の併合解析において、血栓塞栓症イベントは、肺塞栓症が本薬 200 mg 群で 1 例、脳血管発作がプラセボ群で 1 例発現した。日本人集団では血栓塞栓症イベントは認められなかった。

³⁰⁾ 「動脈の塞栓および血栓」 (SMQ) 及び「虚血性中枢神経系血管障害」 (SMQ) に分類される有害事象、並びに以下の事象が該当した。腋窩静脈血栓症、腕頭静脈閉塞、腕頭静脈血栓症、パッドキアリ症候群、海綿静脈洞血栓症、大脳静脈洞血栓症、大脳静脈血栓症、深部静脈血栓症、術後深部静脈血栓症、肝静脈閉塞、肝静脈血栓症、腸骨静脈閉塞、下大静脈症候群、下大静脈閉塞、頸静脈閉塞、頸静脈血栓症、マイ・トゥルナー症候群、腸間膜静脈血栓症、腸間膜静脈閉塞、眼静脈血栓症、卵巣静脈血栓症、バジェット・シュレッター症候群、骨盤静脈血栓症、陰茎静脈血栓症、門脈閉塞、門脈血栓症、門脈脾静脈腸間膜静脈血栓症、術後血栓症、分娩後静脈血栓症、肺血栓症、肺静脈閉塞、肺静脈閉塞性疾患、肺静脈血栓症、腎静脈閉塞、腎静脈血栓症、網膜静脈閉塞、網膜静脈血栓症、脾静脈閉塞、脾静脈血栓症、鎖骨下静脈閉塞、鎖骨下静脈血栓症、上矢状洞血栓症、上大静脈閉塞、上大静脈症候群、陰茎海綿体血栓症、横静脈洞血栓症、大静脈血栓症、静脈閉塞性疾患、静脈閉塞性肝疾患、静脈閉塞、静脈血栓症、妊娠中の静脈血栓症、四肢静脈血栓症、内臓静脈血栓症、静脈塞栓症、肝静脈塞栓症、頸静脈塞栓症、産科的肺塞栓症、門脈塞栓症、処置後肺塞栓症、肺塞栓症、肺梗塞、肺微小塞栓、腎静脈塞栓症、大静脈塞栓症

第 II/III 相試験の維持期において、血栓塞栓症イベントは、プラセボ継続群の 2 例で認められ、1 例で Grade 2 の大脳静脈洞血栓症及び Grade 2 の静脈血栓症が発現し、他の 1 例で Grade 3 の深部静脈血栓症が発現した。また、全集団の 100 mg 継続群の 1 例で Grade 2 の一過性脳虚血発作が認められた。日本人集団において血栓塞栓症イベントは認められなかった。

以上より、第 II/III 相試験における血栓塞栓症イベントの発現はごく僅かであり、そのうち本薬群では、導入期に本薬 200 mg 群で肺塞栓症が 1 例、維持期に 100 mg 継続群で一過性脳虚血発作が 1 例認められたのみであった。本薬の投与と血栓塞栓症イベントの発現リスクとの関連性を示すエビデンスは認められなかった。

機構は、以下のように考える。

第 II/III 相試験では血栓塞栓症イベントの発現は少なく、血栓塞栓症イベントが本薬群で多く発現する傾向は認められなかった。ただし、他の JAK 阻害剤において静脈血栓塞栓症のリスクが高まることが報告されていることや、本薬の既承認効能である RA では血栓塞栓症が添付文書で注意喚起されていること等を踏まえると、UC においても同様に添付文書における注意喚起が必要である。

7.R.2.3.4 消化管穿孔について

申請者は、IL-6 阻害剤では消化管穿孔がリスクとして知られており、JAK 阻害剤による IL-6 経路の阻害は消化管穿孔の潜在的な発現機序となり得ること、他の JAK 阻害剤では添付文書において消化管穿孔が注意喚起されていることから、UC 患者における消化管穿孔³¹⁾の発現状況について、以下のように説明している。

第 II/III 相試験の導入期コホート A 及び B の併合解析において、消化管穿孔の発現は、全集団におけるプラセボ群の 1 例（処置による腸管穿孔）のみであった。日本人集団において消化管穿孔の発現は認められなかった。第 II/III 相試験の維持期において、消化管穿孔の発現は、全集団及び日本人集団ともに認められなかった。以上より、第 II/III 相試験において本薬群に消化管穿孔は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

第 II/III 相試験において、本薬投与後に消化管穿孔は発現していないことを確認した。ただし、本薬の作用機序から消化管穿孔の発現リスクが考えられること、他の JAK 阻害剤及び本薬の既承認効能である RA では消化管穿孔が添付文書で注意喚起されていることを踏まえると、UC においても同様に添付文書における注意喚起が必要である。

7.R.2.3.5 その他の有害事象について

申請者は、医薬品リスク管理計画（RMP）の重要な特定されたリスクに設定されている肝機能障害、間質性肺炎及び好中球数減少・リンパ球数減少・ヘモグロビン値減少、並びに重要な潜在的リスクに設定されている心血管系事象、横紋筋融解症・ミオパチー及び低リン血症の第 II/III 相試験における発現状況について、以下のとおり説明している。

³¹⁾ 以下の事象が該当した。腹部ヘルニア穿孔、穿孔性吻合部潰瘍、穿孔性虫垂炎、憩室穿孔、十二指腸穿孔、穿孔性十二指腸潰瘍、閉塞を伴う穿孔性十二指腸潰瘍、胃穿孔、穿孔性胃潰瘍、閉塞性穿孔性胃潰瘍、消化管穿孔、穿孔性胃腸潰瘍、回腸穿孔、回腸潰瘍穿孔、単径ヘルニア穿孔、腸管穿孔、穿孔性腸潰瘍、空腸穿孔、穿孔性空腸潰瘍、穿孔性大腸潰瘍、大腸穿孔、下部消化管穿孔、食道穿孔、食道破裂、穿孔性食道潰瘍、穿孔性消化性潰瘍、閉塞性穿孔性消化性潰瘍、穿孔性潰瘍、処置による腸管穿孔、直腸穿孔、小腸穿孔、穿孔性小腸潰瘍、臍ヘルニア穿孔、上部消化管穿孔

肝機能障害関連事象の発現状況は表 53 及び表 54 であり、第 II/III 相試験の全集団において、導入期、維持期共に各事象の発現頻度は低く、特段問題となる傾向は認められなかった。日本人集団では、肝機能障害関連事象は認められなかった。

表 53 導入期の全集団における肝機能障害関連事象の発現状況の要約
(第 II/III 相試験コホート A 及び B の併合；安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (279 例)	本薬 100 mg 群 (562 例)	本薬 200 mg 群 (507 例)
ALT 増加	0	0.5 (3)	0.6 (3)
AST 増加	0	0.5 (3)	0.6 (3)
肝機能検査値上昇	0.4 (1)	0.2 (1)	0
血中ビリルビン増加	0.4 (1)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0.2 (1)

発現割合% (例数)
MedDRA/J ver.22.1

表 54 維持期の全集団における肝機能障害関連事象の発現状況の要約 (第 II/III 相試験；安全性解析対象集団)

	プラセボ継続群 (93 例)	100 mg/プラセボ群 (91 例)	100 mg 継続群 (179 例)	200 mg/プラセボ群 (99 例)	200 mg 継続群 (202 例)
ALT 増加	0	2.2 (2)	1.1 (2)	1.0 (1)	1.0 (2)
AST 増加	0	1.1 (1)	0.6 (1)	1.0 (1)	0.5 (1)
肝機能検査値上昇	0	0	0	1.0 (1)	0
トランスアミナーゼ上昇	1.1 (1)	0	0	0	0

発現割合% (例数)
MedDRA/J ver.22.1

間質性肺炎について、第 II/III 相試験において発現は認められなかった。

好中球数減少・リンパ球数減少・ヘモグロビン減少の発現状況は表 55 及び表 56 であり、第 II/III 相試験の全集団において、導入期、維持期共に各事象の発現頻度は低く、特段問題となる傾向は認められなかった。日本人集団では、好中球数減少・リンパ球数減少・ヘモグロビン減少は認められなかった。

表 55 導入期の全集団における好中球数減少・リンパ球数減少・ヘモグロビン減少の発現状況の要約
(第 II/III 相試験コホート A 及び B の併合；安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (279 例)	本薬 100 mg 群 (562 例)	本薬 200 mg 群 (507 例)
好中球数減少	1.4 (4)	0.2 (1)	0
リンパ球数減少	0	0.2 (1)	0
ヘモグロビン減少	0	0.4 (2)	0.6 (3)

発現割合% (例数)
MedDRA/J ver.22.1

表 56 維持期の全集団における好中球数減少・リンパ球数減少・ヘモグロビン減少の発現状況の要約
(第 II/III 相試験；安全性解析対象集団)

	プラセボ継続群 (93 例)	100 mg/プラセボ群 (91 例)	100 mg 継続群 (179 例)	200 mg/プラセボ群 (99 例)	200 mg 継続群 (202 例)
好中球数減少	1.1 (1)	0	0	0	1.0 (2)
リンパ球数減少	1.1 (1)	0	0	0	0.5 (1)
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	1.0 (2)

発現割合% (例数)
MedDRA/J ver.22.1

心血管系事象について、維持期の 100 mg 継続群で一過性脳虚血発作が 1 例認められた。当該症例は日本人症例ではなかった (7.R.2.3.3 参照)。

横紋筋融解症・ミオパチーの発現に関連する事象として、クレアチンホスホキナーゼ (CPK) 増加の発現割合は、導入期 (コホート A 及び B の併合解析) の本薬 100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ、0.4% (2/562 例) 及び 0.8% (4/507 例)、維持期の 200 mg 継続群で 1.0% (2/202 例) 認められた。日本人集団では、CPK 増加は認められなかった。また、横紋筋融解症は維持期のプラセボ継続群で 1 例のみ認められ、当該症例は日本人症例ではなかった。第 II/III 相試験ではミオパチーは認められなかった。

低リン血症について、低リン酸血症の発現割合は、導入期（コホート A 及び B の併合解析）のプラセボ群、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ、1.8%（5/279 例）、1.6%（9/562 例）及び 1.0%（5/507 例）、維持期の 200 mg 継続群で 0.5%（1/202 例）認められた。日本人集団では、低リン酸血症の発現は認められなかった。

機構は、第 II/III 相試験において、肝機能障害関連事象、間質性肺炎、好中球数減少・リンパ球数減少・ヘモグロビン減少、心血管系事象、横紋筋融解症・ミオパチー及び低リン血症の発現状況に特段の問題がないことを確認した。

7.R.2.5 男性の生殖能への影響について

申請者は、男性の生殖能への影響について、以下のように説明した。

マウス、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験で、雄の生殖器における病理組織学的変化、精子形成障害及び生殖能低下（ラットのみ）が臨床推奨用量である 200 mg 投与時の曝露量を上回る曝露量で認められた。本薬投与でみられた雄性動物の生殖器における主な変化は、精巣における生殖細胞の組織学的変性及び減少であり、それに伴い、精巣上体中の精子数の減少が認められた（「ジセレカ錠 100 mg、同錠 200 mg」審査報告書〈令和 2 年 8 月 26 日〉）。これらの非臨床試験での所見を踏まえ、男性の精液パラメータに対する本薬 200 mg の影響を評価する、2 つのプラセボ対照ランダム化二重盲検試験（活動性 UC 及びクローン病患者を対象とした GS-US-418-4279 試験、RA、強直性脊椎炎、体軸性脊椎関節炎又は乾癬性関節炎患者を対象とした GLPG0634-CL-227 試験）を実施中である。現時点までに、非臨床毒性試験で認められた本薬の生殖能に及ぼす影響について、新たな非臨床試験の情報は得られていない。また、ヒトの精子生成量及び男性生殖能に対する本薬の潜在的影響は現時点では不明である。

機構は、以下のように考える。

非臨床試験の成績を踏まえると、現時点で本薬のヒト精巣及び男性の生殖能に対する影響は否定できない。初回審査時（「ジセレカ錠 100 mg、同錠 200 mg」審査報告書〈令和 2 年 8 月 26 日〉）から新たな非臨床試験成績は提出されておらず、男性の精液パラメータに対する本薬 200 mg の影響を評価する臨床試験は実施中であることも踏まえると、本薬による精子形成障害を伴う男性の生殖能低下のリスクについて、添付文書や医療従事者及び患者向けの資料により引き続き注意喚起する必要がある。男性に対して本薬を投与する場合には、本薬投与による精子形成障害及びそれに伴う生殖能低下の可能性について十分に説明し、特に挙児希望の男性においては、本薬投与の適否を慎重に判断する必要がある。また、製造販売後調査や現在実施中の臨床試験において、引き続き情報を収集し、重要な情報が得られた際には医療現場へ速やかに提供する必要がある。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置づけについて、以下のように説明した。

本邦では、UC に対し、治療指針等に基づきメサラジン製剤、ステロイド、免疫抑制剤、生物学的製剤及び JAK 阻害剤等が使用されており、主に重症度に応じて治療法が選択される。

本薬は、JAK ファミリーのうち JAK1 を主に阻害することで、サイトカイン誘導性の炎症性シグナル伝達の調節を可能とする一方で、JAK2 及び JAK3 の下流に位置するシグナル伝達の阻害によって生じる可能性のある望ましくない作用を抑えることができると考えられる。

第Ⅱ/Ⅲ相試験は、本薬投与前に少なくとも1剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤等）が使用され、効果が不十分であった中等症から重症のUC患者を対象に実施された。当該試験で観察された本薬の有効性及び安全性の結果は、JAK1活性の調節によって、重大な安全性のリスクを引き起こすことなく、UC患者に臨床的ベネフィットをもたらすことを示した。また、本薬による薬物相互作用の可能性は低く、本薬は経口投与であることから注射剤の投薬に伴う来院や苦痛などの患者負担は軽減される。これまでに得られた有効性及び安全性のデータから、本薬の良好なベネフィット／リスク関係が確認された。以上より、本薬の位置付けは、既存の生物学的製剤及びJAK阻害剤と同様に、少なくとも1剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤等）による治療を行っても効果不十分な中等症から重症の活動性UC患者に対する治療選択肢の一つとなると考える。

機構は、本薬の有効性（7.R.1 参照）及び安全性（7.R.2 参照）の検討を踏まえると、本薬の臨床的位置付けは既存の生物学的製剤及びJAK阻害剤と同様であり、本薬は既存治療で効果不十分な中等症から重症のUC患者に対する治療選択肢の一つとなると考える。

7.R.4 効能・効果について

機構は、本薬の効能・効果について、以下のように考える。

第Ⅱ/Ⅲ相試験において、本薬の有効性は示され（7.R.1 参照）、第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期継続投与試験において、安全性は許容可能であった（7.R.2 参照）。第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期継続投与試験の対象患者は、既存治療で効果不十分な中等症から重症のUC患者であることから、機構は、本薬の効能・効果は、申請者案どおり「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」とすることが妥当と考える。ただし、第Ⅱ/Ⅲ相試験において、本薬は生物学的製剤既治療の患者に対する寛解導入効果が検証されなかったことから（7.1 参照）、当該試験成績について添付文書等で情報提供する必要がある。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

本薬の活動期の用法・用量は、ステロイド、免疫抑制剤又は生物学的製剤のうち少なくとも1剤で効果不十分又は不耐容の中等症から重症の活動期UC患者に対する有効性及び安全性を評価した第Ⅱ/Ⅲ相試験の導入期コホートA及びBの結果に基づいて設定した。導入期における本薬の用法・用量は、100 mg又は200 mgを食事の有無にかかわらず1日1回経口投与することとした。その結果、本薬100 mgについて、コホートA及びBにおいて本薬の有効性は検証されなかった。本薬200 mgについて、コホートAでは主要評価項目である10週時のEBS寛解率はプラセボ群に対する本薬200 mg群の優越性が示された一方、コホートBでは有効性が検証されなかった。（表12）。

コホートA及びBで10週時に改善が認められた被験者は維持期に移行した。維持期における用法・用量は、導入期に本薬100 mgが投与された被験者には100 mg又はプラセボを、導入期に本薬200 mgが投与された被験者には200 mg又はプラセボを食事の有無にかかわらず1日1回経口投与することとした。その結果、主要評価項目である58週時のEBS寛解率は、本薬100 mg群及び本薬200 mg群でそれぞれプラセボ群に対する優越性が示された（表13）。ただし、本薬200 mg群と200 mg/プラセボ群との群間差の方が本薬100 mg群と100 mg/プラセボ群との群間差より大きく、主な副次評価項目では、本薬200 mg群はいずれの評価項目も主要評価項目と同様にプラセボ群より高い傾向が認められた一方、本薬

100 mg 群はプラセボ群との群間差が小さい評価項目も認められた（表 35 及び表 36）。これらの結果から、本薬 100 mg は有効性の観点から維持期の治療として十分な用量ではないことが示唆された。また、本薬 200 mg について、安全性に問題がないことが確認された（7.R.2 参照）。

以上より、UC 患者に対する本薬の用法・用量は、導入期と維持期のいずれも「通常、成人には本薬として 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。」と設定した。

また、本薬により治療反応が得られない場合は投与を中止し、本薬以外の治療法等を検討するよう注意喚起する必要があると考え、そのタイミングについて検討を行った。第 II/III 相試験導入期の本薬 200 mg 群において、10 週時点で EBS 寛解又は MCS 改善のいずれも認められなかった被験者（ノンレスポンドー）は長期継続投与試験に移行し、本薬 200 mg が継続投与された。長期継続投与試験に移行後 12 週（計 22 週）時点の部分 MCS 寛解³²⁾ を事後解析したところ、導入期コホート A ノンレスポンドーでは、17.1%（12/70 例）及びコホート B ノンレスポンドーでは、16.7%（15/90 例）であった。10 週時点のノンレスポンドーに本薬 200 mg の投与を 12 週間継続した場合、部分 MCS 寛解が得られる可能性が示唆されたことから、投与開始後 22 週に本薬の効果を判断することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

第 II/III 相試験の有効性及び安全性の結果を踏まえると、導入期及び維持期における本薬の用法・用量として、本薬 200 mg を 1 日 1 回経口投与と設定することは妥当である。また、58 週時の EBS 寛解率について、100 mg 継続群が 100 mg/プラセボ群に対し有意差を認めたこと（7.R.1.2.1 参照）から、本薬 100 mg においても一定の維持効果は示された。薬剤の不必要な曝露は可能な限り避けることが望ましく、患者の年齢、体重等により維持療法には 100 mg が適している場合があると想定されることから、患者の状態に応じて本薬 100 mg も選択できるように設定することが適切である。また、本薬を投与しても効果が得られない場合に、本薬の投与継続の必要性を判断するよう注意喚起することは適切であるが、効果を判断する時期については、申請者が説明している投与開始後 22 週では臨床的には遅く、また 22 週時点の部分 MCS 寛解率からは本薬の有効性は明確には確認できない。第 II/III 相試験では、10 週時点で改善が認められた被験者を対象に維持期の有効性が評価され、本薬について 58 週時の有効性（EBS 寛解）が検証されたことから、10 週を目処に本薬の治療反応を確認し、改善していない場合は他の治療法を考慮するよう注意喚起することが妥当である。

7.R.6 既存の UC 治療薬との併用について

申請者は、本薬と既存の UC 治療薬との併用について以下のように説明している。

UC 患者を対象に実施した臨床試験において、TNF α 阻害剤、インテグリン阻害剤、インターロイキン阻害剤等の生物学的製剤や他の JAK 阻害剤、タクロリムス、シクロスポリンは併用を禁止しており、本薬とこれら UC 治療薬を併用した際の有効性及び安全性は確立していない。したがって、添付文書において本薬と生物学的製剤や他の JAK 阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン等の免疫抑制剤との併用を避けるよう、添付文書で注意喚起をすることが適切と考える。

機構は、本薬と併用することで免疫抑制作用が増強され感染症等のリスクが増加することが予想される TNF α 阻害剤、インテグリン阻害剤、インターロイキン阻害剤等の生物学的製剤や他の JAK 阻害剤、

³²⁾ 部分 Mayo スコア（Mayo スコア〈表 9〉のうち、直腸出血、排便回数及び PGA サブスコアの合計）が 1 以下の場合と定義。

タクロリムス、シクロスポリン等の免疫抑制剤（局所製剤以外）とは併用しないよう添付文書で注意喚起する必要があると考える。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表 57 のような特定使用成績調査を提示している。

表 57 特定使用成績調査実施計画骨子（案）

目的	日常診療下で潰瘍性大腸炎患者に本薬を長期間投与した場合の安全性及び有効性について検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	UC 患者
登録期間	本薬の UC 効能追加承認から 1.5 年間
予定症例数	470 例（安全性解析対象例数として）
観察期間	本薬投与開始日から 60 週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本薬投与状況 ・ 対象患者の確認（投与禁忌の確認、年齢、性、本薬投与開始日、結核及び HBV 検査状況等） ・ 患者背景 ・ 病歴 ・ ベースラインの状態 ・ UC に対する前治療薬及び手術・治療歴 ・ UC に対する併用薬及び併用療法 ・ UC 以外に対する併用薬 ・ 部分 Mayo スコア ・ 臨床検査及び画像診断 ・ 有害事象（特殊状況報告（妊娠を含む）、注目すべき有害事象、その他の有害事象、悪性腫瘍及び死亡）

機構は、UC 患者を対象とした臨床試験における日本人症例数は限られていること等から、製造販売後調査では一定例数が集積されるまで UC 患者に使用される全症例を対象とした本薬の長期使用時の安全性及び有効性等を検討する必要があると考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は潰瘍性大腸炎における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和4年2月15日

申請品目

[販売名]	ジセラカ錠 100 mg、同錠 200 mg
[一般名]	フィルゴチニブマレイン酸塩
[申請者]	ギリアド・サイエンシズ株式会社
[申請年月日]	令和3年4月23日

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.1 有効性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員からは以下のような意見が出された。

- 第 II/III 相試験の有効性評価について、生物学的製剤既治療例を対象とした導入期コホート B では本薬 200 mg 群、100 mg 群共に統計学的有意差が示されていないが、p 値はそれぞれ 0.0261 及び 0.0645 であり、有意水準の 0.025 に近い結果であった。p 値が有意水準以上であったことは事実だが、その点をもって有意水準未満の結果が得られた場合と相反するという判断は望ましくなく、臨床的意義も考慮した判断が適切である。
- 導入期コホート B に該当する症例は一般的に難治性であり、主要評価項目において有効性は検証されていないものの、維持期への移行基準である MCS 改善割合は本薬 200 mg 群で高い傾向にあることから、一定の治療効果は得られた。また、維持期において、本薬 200 mg 群は主要評価項目だけでなく副次評価項目もプラセボ群と比較して高い傾向が認められ、本薬 200 mg の継続投与の有効性が示唆されている。したがって、導入期に本薬 200 mg を投与し、EBS 寛解を達成できなくても治療効果が得られた症例では、引き続き本薬 200 mg を投与することにより治療効果が得られる可能性がある。

機構は、以下のように考える。

導入期コホート B については、専門委員からも意見が出されたように、維持期への移行基準であり臨床的意義を判断する指標の一つである「10 週時点で MCS 改善を達成した被験者の割合」において、プラセボ群 (18.0%) に対し本薬 200 mg 群 (53.1%) で高い傾向が見られていること (表 31) からも、本薬の一定の有効性は確認できた。なお、導入期コホート B の成績は添付文書において適切に情報提供する必要がある (7.R.1 参照)。

1.2 安全性について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は専門委

員から支持された。また、専門委員からは以下のような意見が出された。

- 非黒色腫皮膚癌（NMSC）を除く悪性腫瘍に関して、第 II/III 相試験の導入期及び維持期で、プラセボ群で発現を認めていない一方で、本薬投与群で発現を認めていること（表 50 及び表 51）、第 II/III 相試験及び長期継続投与試験の併合解析データでも同様の発現状況であること（表 52）から、現行の添付文書における注意喚起に加え、新たに注意喚起する必要があるか検討してはどうか。

機構は、以下のように考える。

第 II/III 相試験及び長期継続投与試験の悪性腫瘍の発現について、曝露期間の影響を検討した。曝露期間（中央値）は、プラセボ群は 12 週間に対し本薬群全体は 68 週間、また、投与期間が 180 日以上 of 被験者数は、プラセボ群は 181/469 例（38.6%）に対し本薬群全体は 951/1253 例（75.9%）と差があり、本薬群全体の悪性腫瘍（NMSC を除く）15 件中 11 件は投与開始から 6 カ月以降に報告されていた。したがって、プラセボ群と本薬群の曝露期間、投与期間の差を踏まえると、表 50～表 52 の発現状況を以て、悪性腫瘍に関する注意喚起の追加の必要性は低い。現時点では、RA と同様の注意喚起を継続し、製造販売後も情報収集することが妥当と考える。

1.3 効能・効果について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.4 効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。以上より、機構は、本薬の【効能・効果】は承認申請どおりとするとともに、＜効能・効果に関連する注意＞の項は新たに以下の注意喚起を追記することが適切と考えた。

【効能・効果】

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（下線部追加）

＜効能・効果に関連する注意＞

＜関節リウマチ＞

- 過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

＜潰瘍性大腸炎＞

- 過去の治療において、少なくとも 1 剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。
- 本剤は生物製剤で効果不十分又は不耐容な潰瘍性大腸炎患者を対象とした寛解導入試験において、主要評価項目である投与 10 週時に寛解を達成した被験者の割合で、プラセボ群との有意差が認められていないことから、「17.臨床成績」の項の内容を十分理解した上で、適応患者を選択すること。

（下線部追加）

1.4 用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.5 用法・用量について」に係る機構の判断について、本薬の効果判定時期の目安を投与開始後 10 週とすること及び腎機能障害を有する UC 患者に対する本薬の用量調節基準（6.R.1）を含め、専門委員から支持された。

以上より、機構は、本薬の【用法・用量】は承認申請時から記載整備し、以下のとおりとすることが適切と考えた。また、＜用法・用量に関連する注意＞の項は、新たに以下の注意喚起を追記することが適切と考えた。

【用法・用量】

＜関節リウマチ＞

通常、成人にはフィルゴチニブとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 100 mg を 1 日 1 回投与できる。

＜潰瘍性大腸炎＞

通常、成人にはフィルゴチニブとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて 100 mg を 1 日 1 回投与できる。

（下線部追加）

＜用法・用量に関連する注意＞

＜効能共通＞

- ・ 中等度又は重度の腎機能障害のある患者には、100 mg を 1 日 1 回経口投与する。

腎機能障害の程度	推算糸球体ろ過量 (eGFR : mL/min/1.73m ²)	投与量
正常又は軽度	eGFR ≥ 60	200mg を 1 日 1 回 (患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回)
中等度	30 ≤ eGFR < 60	100mg を 1 日 1 回
重度 (※)	15 ≤ eGFR < 30	100mg を 1 日 1 回
末期腎不全	eGFR < 15	投与しないこと

※投与の適否を慎重に判断すること。

＜関節リウマチ＞

- ・ 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と抗リウマチ生物製剤や他のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン、ミゾリビン等の免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。

＜潰瘍性大腸炎＞

- ・ 本剤の投与開始後 10 週を目安として効果の有無を判断し、臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、他の治療法への切り替えを考慮すること。
- ・ 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と TNFα 阻害剤、インテグリン阻害剤、インターロイキン阻害剤等の生物製剤や他の JAK 阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン等の免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後調査について」の項に記載した機構の判断は、実施予定の製造販売後調査を一定例数が集積されるまで UC 患者に使用される全症例を対象とした調査とすることを含め、専門委員から支持された。

機構は、現時点における本薬の RMP（案）について、表 58 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 59 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 60 に示す使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 58 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む） 带状疱疹 静脈血栓塞栓症 消化管穿孔 肝機能障害 間質性肺炎 好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少 B型肝炎ウイルスの再活性化 	<ul style="list-style-type: none"> 精子形成障害を伴う男性の生殖能低下 悪性腫瘍 心血管系事象 横紋筋融解症、ミオパチー 低リン血症 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 		

(既存の RMP から変更なし)

表 59 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 (UC) 特定使用成績調査 (RA) 特定使用成績調査 (UC) 製造販売後臨床試験 (RA) 製造販売後臨床試験 (UC) ^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 (UC) 医療関係者向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

a) 本剤の承認取得後に長期継続投与試験（継続中）を製造販売後臨床試験に読み替えて実施。

(下線部追加)

表 60 特定使用成績調査実施計画骨子（案）

目的	日常診療下で潰瘍性大腸炎患者に本薬を長期間投与した場合の安全性及び有効性について検討する。
調査方法	中央登録方式（全例調査）
対象患者	UC 患者
登録期間	本薬の UC 効能追加承認から 1.5 年間
予定症例数	470 例（安全性解析対象例数として）
観察期間	本薬投与開始日から 60 週間 (60 週間を超えて本薬が継続された患者は、悪性腫瘍、心血管系事象及び死亡の有無について調査期間終了時まで観察)
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 本薬投与状況 対象患者の確認（投与禁忌の確認、年齢、性、本薬投与開始日、結核及び HBV 検査状況等） 患者背景 病歴 ベースラインの UC の状態 UC に対する前治療薬及び手術・治療歴 UC に対する併用薬及び併用療法 UC 以外に対する併用薬 部分 Mayo スコア 臨床検査及び画像診断 有害事象（特殊状況報告（妊娠を含む）、注目すべき有害事象、その他の有害事象、悪性腫瘍及び死亡）

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が4年以上であることから、再審査期間は残余期間（令和10年9月24日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（下線部追加）

[用法・用量]

<関節リウマチ>

通常、成人にはフィルゴチニブとして200 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて100 mgを1日1回投与できる。

<潰瘍性大腸炎>

通常、成人にはフィルゴチニブとして200 mgを1日1回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて100 mgを1日1回投与できる。

（下線部追加）

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
5-ASA	5-Aminosalicylate acid	5-アミノサリチル酸
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度－時間曲線下面積
CD	Cluster of differentiation	－
CL/F	Apparent oral clearance after administration of the drug	見かけの経口クリアランス
C _{max}	Maximum observed concentration of drug	最高薬物濃度
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CRP	C-reactive protein	C反応性タンパク質
C _{tau}	Observed drug concentration at the end of the dosing interval	投与間隔終点における薬物濃度
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DAI	Disease activity index	疾患活動性指数
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DSS	Dextran sodium sulfate	デキストラン硫酸ナトリウム
EBS	Endoscopy/bleeding/stool frequency	内視鏡所見／直腸出血／排便回数
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
ERK	Extracellular regulated kinase	細胞外シグナル制御キナーゼ
F	Relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FoxP3	Forkhead boxprotein P3	－
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GS-829845	－	本薬の主要代謝物（シクロプロピルアミド結合の加水分解化合物）
HBV	Hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human	医薬品規制調和国際会議
IL	Interleukin	インターロイキン
IP-10	Interferon inducible protein 10	インターフェロン誘導タンパク質 10
IRAK4	Interleukin 1 receptor associated kinase 4	インターロイキン 1 受容体関連キナーゼ 4
ITGA4	Integrin alpha 4	－
ITGB7	Integrin beta 7	－
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
KC/GRO	Keratinocyte-derived chemokines/growth-regulated oncogene	－
LC/MS/MS	Liquid chromatography with tandem massspectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MAdCAM-1	Mucosal addressin cell adhesion molecule-1	粘膜アドレシン細胞接着分子-1
MCS	Mayo Clinic Score	Mayo スコア
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集

MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
■	■	■
MIP	Macrophage inflammatory protein	マクロファージ炎症タンパク質
6-MP	6-Mercaptopurine	6-メルカプトプリン
MPO	Myeloperoxidase	ミエロペルオキシダーゼ
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NMSC	Nonmelanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
NRI	Nonresponder imputation	ノンレスポonder補完
OSM	Oncostatin M	オンコスタチン M
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩液
PGA	Physician's Global Assessment	医師包括的評価
pSTAT	Phosphorylated STAT	リン酸化シグナル伝達兼転写活性化因子
PT	Preferred term	基本語
Q/F	Apparent intercompartmental clearance	見かけのコンパートメント間クリアランス
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画
SAP	Serum amyloid P	血清アミロイド P
SCID	Severe combined immunodeficient	重症複合免疫不全症
SOC	System organ class	器官別大分類
SOCS3	Suppressor of cytokine signaling 3	—
STAT	Signal transducer and activator of transcription proteins	シグナル伝達兼転写活性化因子
TIMP-1	Tissue inhibitor of metalloproteinases 1	—
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TPL2	Tumor progression locus 2	腫瘍進行遺伝子座 2
UC	Ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
V _c /F	apparent central volume of distribution of the drug	見かけの中心コンパートメント分布容積
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子
V _p /F	Apparent peripheral volume of distribution of the drug	見かけの末梢コンパートメント分布容積
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
100 mg 継続群	—	第 II/III 相試験において、導入期に本薬 100 mg を投与された後、維持期開始時の再ランダム化を経て引き続き本薬 100 mg を投与された被験者群
200 mg 継続群	—	第 II/III 相試験において、導入期に本薬 200 mg を投与された後、維持期開始時の再ランダム化を経て引き続き本薬 200 mg を投与された被験者群
ステロイド	—	副腎皮質ホルモン剤
第 II/III 相試験	—	中等症から重症の UC 患者を対象に本薬の用量の検討、並びに導入療法及び維持療法における本薬の有効性及び安全性の検証を目的とした国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 試験番号 GS-US-418-3898)
長期継続投与試験	—	第 II/III 相試験に組み入れられた中等症から重症の UC 患者を対象に本薬の長期投与時の

		安全性等の検討を目的とした国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.2 試験番号 GS-US-418-3899)
プラセボ継続群	—	第 II/III 相試験において、導入期にプラセボを投与された後、臨床応答がみられたとして維持期も引き続きプラセボを投与された被験者群
100 mg/プラセボ群	—	第 II/III 相試験において、導入期に本薬 100 mg を投与された後、維持期開始時の再ランダム化を経て維持期ではプラセボを投与された被験者群
200 mg/プラセボ群	—	第 II/III 相試験において、導入期に本薬 200 mg を投与された後、維持期開始時の再ランダム化を経て維持期ではプラセボを投与された被験者群
本薬	—	フィルゴチニブマレイン酸塩